

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России
академик РАН, д.м.н., заведующая
кафедрой факультетской педиатрии
ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет)



Л.С.Намазова-Баранова

УТВЕРЖДАЮ

Президент Межрегиональной
ассоциации по клинической
микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ)
чл.-корр. РАН, д.м.н.,
ректор ФГБОУ ВО «Смоленский
государственный медицинский
университет» Минздрава России



Р.С.Козлов

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации
медицинских генетиков
академик РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»



С.И.Куцев

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
Ассоциации детских врачей
Московской области,
Директор ГБУЗ МО «НИКИ
детства МЗ МО», главный
педиатр Московской области



УТВЕРЖДАЮ

Президент МОО «Российское
Респираторное Общество»,
д.м.н. профессор, заведующий кафедрой
пульмонологии ИНОПР ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России (Пироговский Университет)



А.С.Белевский

Клинические рекомендации

Другие уточненные врожденные аномалии органов дыхания (Первичная цилиарная дискинезия)

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: Q34.8

Возрастная группа: Дети/ взрослые

Год утверждения: 2025

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Российское респираторное общество**
- **Ассоциация детских врачей Московской области**
- **Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)**

Оглавление

Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)....	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	10
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	10
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	18
2.1 Жалобы и анамнез	23
2.2 Физикальное обследование	24
2.2.1 Общий осмотр.....	24
2.2.3 Шкала-вопросник PICADAR.....	26
2.3 Лабораторные диагностические исследования	26
2.3.1 Микробиологическая диагностика	26
2.3.2 Общеклинические лабораторные методы	33
2.4 Инструментальные диагностические исследования	34
2.4.1. Методы, применяемые для установления диагноза ПЦД	34
2.4.1.1 Исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе	34
2.4.2.2 Инвазивные методы оценки строения и/или функции ресничек.....	36
2.4.2 Прочие инструментальные методы	43
2.4.2.1 Определение функции внешнего дыхания.....	43
2.4.2.2 Лучевые методы	45
2.4.2.2.1 Методы визуализации легких.....	45
2.4.2.2.2 Методы визуализации околоносовых пазух	46
2.4.3 Эндоскопическая оценка состояния околоносовых пазух	46
2.4.4 Оценка состояния органов репродуктивной системы и репродуктивной функции	47
2.4.5 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы.....	48
2.4.6 Исследование слуха и состояния среднего уха	48
2.4.7 Трахеобронхоскопия вне первичной диагностики.....	49
2.4.8 Ультразвуковое исследование.....	50
2.5 Иные диагностические методы	50
2.5.1 Молекулярно-генетическое исследование	50
2.5.2 Консультации специалистов.....	52
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .	53
о обеспечение профилактики осложнений;	53
о лечение осложнений.....	53
Основные составляющие лечения:	54
3.1 Консервативное лечение	54
3.1.1 Муколитическая терапия	54
3.1.2 Бронхолитическая терапия	55
3.1.3 Консервативное лечение ринусинусита и отита.....	57
3.1.4 Антимикробная терапия.....	57
3.1.4.1 Общие вопросы антимикробной терапии у пациентов с ПЦД	57

3.1.4.2 Особенности стратегии антимикробной терапии при инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> у пациентов с ПЦД	73
3.1.4.3 Антимикробная терапия микобактериоза у пациентов с ПЦД	79
3.1.4.4 Терапия аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) при ПЦД.....	84
3.1.4.5 Антимикотическая терапия при АБЛА, хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), инвазивного аспергиллеза (ИА) при ПЦД	85
3.1.5 Противовоспалительная терапия	87
3.2. Хирургическое лечение.....	88
3.2.1 Оперативные вмешательства на легких	88
3.2.2 Хирургическое лечение ЛОР-органов	89
3.3 Иное лечение.....	90
3.3.1 Нутритивная поддержка	90
3.3.2 Кинезитерапия	90
3.1.3 Терапия дыхательной недостаточности	92
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	93
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	96
5.1 Профилактика	96
5.2 Вакцинация, профилактика обострений и противоэпидемические меры.....	96
5.2 Ведение пациентов и диспансерное наблюдение.....	100
6. Организация оказания медицинской помощи	104
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	106
7.1 Исходы и прогноз	106
Критерии оценки качества оказания медицинской помощи	107
Список литературы.....	109
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	136
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	143
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	147
Приложение А3.1 Ультраструктура нормальной реснички и жгутика.	150
Приложение А3.2 Нарушение структуры ресничек и жгутиков при ПЦД.....	154
Приложение А3.3. Наиболее частые патогенные варианты генов, ответственных за развитие ПЦД, в различных этнических группах	157
Приложение А3.4 Молекулярные основы ПЦД.....	160
Приложение А3.5 Пример заключения ТЭМ.....	167
Приложение А3.6 Нормативные значения показателей эякулята согласно критериям ВОЗ (2010)	169
Приложение А3.7 Классификация спермиологических «диагнозов»	170
Приложение А3.8 Примеры результатов лучевой диагностики у пациентов с ПЦД	171
Приложение А3.9. Антимикробная терапия при ПЦД	174
Антимикробная терапия при микобактериозах у пациентов с ПЦД.....	174
Антимикробная терапия при аспергиллезных поражениях легких у пациентов с ПЦД.....	178
Приложение А3.10 Пошаговое очищение дыхательных путей [165].	182
Приложение Б 1 Алгоритмы диагностики ПЦД.....	183
Приложение Б 2 Алгоритм первичной оценки и лечения – риносинусит для ПЦД.....	184
Приложение В. Информация для пациентов	185

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	186
Приложение Г1. Шкала для выявления признаков ПЦД PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule)	186

Список сокращений

АМТ – антимикробная терапия

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЭ – бронхоэктазы

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИКСИ - (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) - инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита

КР - клинические рекомендации

КТ - компьютерная томография

МВ – муковисцидоз (кистозный фиброз)

МПК – минимальная подавляющая концентрация

МТ – микротрубочки

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ПГТ-М – преимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания методом высокопроизводительного секвенирования или методом полимеразной цепной реакции

ПМП – противомикробные препараты системного действия

ПЦД - первичная цилиарной дискинезия

Спирометрия - исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков

ТЭМ (ТЕМ) – трансмиссионная электронная микроскопия (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов/патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей нижних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов)

ФВД - функция внешнего дыхания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение ооцитов

ЭМИС – электронная микроскопия сперматозоидов (электронная микроскопия эякулята)

Эхо-КГ – эхокардиография

ALI-культура – (air-liquid interface culture) культивирование клеток на границе раздела воздух-жидкость

CBF (Cilia Beating Frequency) – частота биения ресничек

CBP (Cilia Beating Pattern) – паттерн биения ресничек

CFTR – (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) – трансмембранный регулятор

проводимости муковисцидоза (МВТР)

ClinGen — Clinical Genome Resource - ресурс, целью которого является создание централизованной базы данных геномных знаний, определяющих клиническую значимость генов и их вариантов для использования в медицинской генетике и исследованиях.

HSVA – (HSVMA) (High-Speed Video Microscopic Analysis) – высокоскоростной видеомикроскопический анализ (BCBM)

MSSA – метициллинчувствительный *S.aureus*

MRSA – метициллинрезистентный *S.aureus*

OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man [<https://www.omim.org/>]

PA - *Pseudomonas aeruginosa*

PCD – primary ciliary dyskinesia

VUS - Variant of Unknown Significance – вариант неизвестного/неопределенного клинического значения

... ** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (в ред. от 24.12.2022 № 4173-р))

- применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями);

Термины и определения

situs inversus (situs viscerum inversus) – полное обратное расположение внутренних органов

situs ambiguos (гетеротаксия) - неполное аномальное расположение внутренних органов (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень, полиспления или аспления и т.д.).

цилиопатии – группа редких заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированная патология строения реснички (лат. - cilia)

ALI-культура – (air-liquid interface culture) - культивирование клеток на границе раздела воздух-жидкость. Получение реснитчатых клеток в ALI-культуре заключается в дифференцировке базальных эпителиальных клеток на пористых мембранных вставках, покрытых коллагеном, где клетки поляризуются за счет контакта базальной стороны клеток с питательной средой, а апикальной, где впоследствии образуются реснички, – с воздухом. Данный метод клеточной культуры предназначен для изучения фундаментальных аспектов респираторного эпителия, в результате ALI-культивирования базальных клеток при назальной биопсии образуются долгоживущие реснички, количества которых достаточно для последующих анализов, в отличие от метода суспензионной культуры

VUS – (Variant of Unknown Significance) – вариант неизвестного/неопределенного клинического значения - генетический вариант, который был идентифицирован с помощью генетического тестирования, но значение которого для функционирования или здоровья организма неизвестно

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группе заболеваний или состояний)

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) (OMIM (онлайн база наследственных менделирующих заболеваний у человека) # 242650) – редкое наследственное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, нарушением фертильности (бесплодие, преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около половины пациентов с ПЦД имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов с различными вариантами гетеротаксии (OMIM # 244400) [1, 2, 3, 4, 5].

В литературе встречаются термины, ранее расценивавшиеся как синонимы: синдром Картагенера (Kartagener syndrome; Siewert syndrome; Зиверта-Картагенера), синдром неподвижных ресничек (immotile cilia syndrome), двигательная цилиопатия (the motile ciliopathy) [6].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПЦД относят к группе цилиопатий - заболеваний, в основе которых лежит генетически детерминированный дефект строения аксонемы ресничек и/или жгутиков [1, 2, 3, 4, 5]. Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма: реснички участвуют в мукоцилиарном клиренсе, движении гамет, перемещении спинномозговой жидкости, сенсорной рецепции, функционировании почечного эпителия, формировании лево-правой асимметрии органов у млекопитающих [7, 8].

Реснички (цилии) разделяют на 2 большие группы в соответствии с их основной функцией - моторные и сенсорные. Реснички мерцательного эпителия респираторного тракта, клеток эпендимы желудочков, сперматозоидов и клеток семявыносящих путей (у мужчин) и фаллопиевых труб (у женщин) выполняют двигательную функцию. Основным компонентом реснички/жгутика - аксонема, сложная осевая структура, состоящая из белковых микротрубочек, которые имеют структуру 9+2. Также к группе двигательных относят реснички со структурой 9+0, утратившие центральную пару, но имеющие внутренние и наружные динеиновые ручки (ресничка эмбрионального узла). Подробнее о строении ресничек и

жгутиков см. Приложение А3.1, варианты нарушений структуры и функции ресничек у пациентов с ПЦД – см. Приложение А3.2.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) связана с аномалиями положения внутренних органов грудной и брюшной полости, аномальной подвижностью сперматозоидов и аномальной структурой и функцией ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта, которые приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса, способствующего размножению бактерий в дыхательных путях, что приводит к хроническому воспалению на протяжении всего респираторного тракта, а также к поражению полостей среднего уха.

У лиц с ПЦД наблюдается респираторный дистресс в младенчестве, постоянный продуктивный кашель с рецидивирующими бронхитами и пневмониями, которые могут прогрессировать до формирования бронхоэктазов. Присоединяется инфекция условно-патогенными микроорганизмами в т.ч., синегнойной палочкой. Микроорганизмы могут культивироваться из секрета дыхательных путей, и носовых пазух. Обратное расположение внутренних органов (*situs inversus*) присутствует у 50% пациентов с ПЦД. Стеаторея у пациентов с ПЦД не наблюдается. Задержка развития нехарактерна. ПЦД ассоциирована с патогенными вариантами во множестве генов, кодирующих различные структурные компоненты ресничек, и наследуется преимущественно по аутосомно-рецессивному типу. Дисфункция аксонемной структуры связана с классом заболеваний, известных под общим названием цилиопатии, который включает также синдром Барде-Бидля, гидроцефалию, поликистоз почек, поликистоз печени, нефролитиаз, синдром Меккеля-Грубера и синдром Жубера [271, 272].

В онлайн базе наследственных менделирующих заболеваний у человека – OMIM (244400; 242650) к настоящему времени указано более 45 генетических локусов, участвующих в этиологии ПЦД (Приложение А3.3). Тем не менее, 20-30% пациентов с хорошо охарактеризованной ПЦД не имеют идентифицируемых патогенных вариантов ни в одном из известных генов. Большинство генетических форм ПЦД наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением *FOXJ1*-PCD (аутосомно-доминантный) и *PIH1D3*-PCD и *OFD1*-PCD (X-сцепленный) (Приложение А3.4) [2, 9, 10].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПЦД – редкое заболевание (ORPHA 244; 98861). Его частота составляет от 1:10 000 до 1:40 000 родившихся живыми. [2, 9, 10]. Рассчитанная распространенность ПЦД в среднем составляет 1:7554, при этом расчеты приведены без учета VUS (только патогенные и вероятно патогенные варианты). Оценка распространенности ПЦД рассчитывается на основе

предположения, что 65% больных имеют диагностические варианты генов, которые, как уже известно, участвуют в ПЦД [11].

Широкая вариабельность частоты в различных исследованиях обусловлена как различиями в критериях диагностики, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.). Среди стран европейского региона самая высокая распространенность на Кипре 1:9 000, а самая низкая - в Эстонии и Болгарии 1:60 000 детей [2, 12]. Относительно более частая встречаемость ПЦД в Великобритании среди популяции выходцев из Южной Азии (1:2265) [9].

Вместе с тем, следует принять во внимание, что диагностика ПЦД нередко существенно запаздывает. Среди детей с рекуррентными воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы 5,6% составляют пациенты с ПЦД [13]; среди пациентов с бронхоэктазами ПЦД выявляется примерно от 7% [14] до 30% [15].

На основании обследования населения США с целью выявления обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов заболеваемость предполагается, что частота ПЦД составляет 1 на 10 000–20 000 рожденных детей [16].

В 40 -50% случаев первичной цилиарной дискинезии наблюдается обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*) или изолированная декстрокардия, в сочетании с поражением бронхолегочной системы, которая получила название синдром Картагенера (СК). Его распространенность составляет 1:30000-1:60000.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

ПЦД не представлена в МКБ-10¹ как отдельная нозологическая форма. Для кодирования обычно используется следующий код:

Q34.8– Другие уточненные врожденные аномалии органов дыхания

¹ - В МКБ 11 для Первичной цилиарной дискинезии используется код LA75.Y (Other specified structural developmental anomalies of lungs/Другие уточненные структурные аномалии развития легких).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации первичной цилиарной дискинезии не существует.

- Первичная цилиарная дискинезия
- Первичная цилиарная дискинезия с синдромом Картагенера (полный, не полный)

В клинической практике можно рекомендовать классификацию, представленная в таблице 1 [17]

Таблица 1
Клиническая классификация ПЦД

Форма	Характеристика бронхолегочных изменений			Проявления	Осложнения ⁴
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень ДН ³		
Q34.8 ¹ LA75.Y ² Первичная цилиарная дискинезия Первичная цилиарная дискинезия с синдромом Зиверта-Картагенера (полный, не полный) Первичная цилиарная дискинезия с пигментным ретинитом ⁷	Респираторный дистресс-синдром в период новорожденности Хронический обструктивный бронхит Бронхоэктазы (локализованные и диффузные) с указанием локализации, распространенности) Пневмофиброз	Обострение, ремиссия ⁸ Тип обострения: Обострение хронического бронхита Пневмония (с указанием локализации) Смешанный тип	I. ст. II. ст. III. ст. Острая и хроническая	Хронический (гнойный, полипозно-гнойный) риносинусит Хронический экссудативный средний отит. ВПС. ССН - степень Пороки развития почек Полиспления или аспления Пигментный ретинит Первичное мужское бесплодие с астенозооспермией Женское бесплодие трубного происхождения	Со стороны легких: абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, кровохаркание, кровотечение (легочное), аллергический бронхолегочный аспергиллез, легочная гипертензия Со стороны других органов: Полипоз носа Двусторонняя кондуктивная тугоухость - внематочная беременность
	Оценка по шкале-вопроснику PICADAR ⁵				Указать количество баллов (>5)
	Генотип (мутации генов, вызывающих ПЦД)				Согласно международным базам данных ⁶
	Результаты электронной микроскопии (указывается дата и вид нарушений)				Указать вид нарушений
	Микробиологический статус (указывается дата первичного посева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего)				Указать микробный патоген. Микробные ассоциации

Примечания:

ДН – дыхательная недостаточность; ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ВПС – врожденный порок сердца; ССН – сердечно-сосудистая недостаточность; PICADAR (Primary Ciliary Dyskinesia Rule) – Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (Приложение Г1)

¹- Согласно МКБ10

²- Согласно МКБ 11

³ Степень дыхательной недостаточности устанавливается согласно классификации [Chuchalin, A. G. *Pulmonology* / ed. Chuchalina A. G. - Moscow: GEOTAR-Media, 2020. - 768 p. - ISBN 978-5-9704-5323-0]

⁴ Код МКБ рекомендуется использовать из соответствующих разделов.

⁵ Оценка по шкале-вопроснику PICADAR [Lucas JS, Gahleitner F, Amorim A, Boon M, Brown P, Constant C, Cook S, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Mussaffi H, Haarman E, Harris A, Koerner-Rettberg C, Kuehni CE, Latzin P, Loebinger MR, Lorent N, Maitre B, Moreno-Galdó A, Nielsen KG, Özçelik U, Philipsen LKD, Pohunek P, Polverino E, Rademacher J, Robinson P, Snijders D, Yiallourous P, Carr SB. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res.* 2019 Feb 1;5(1):00147-2018, Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917608; PMCID: PMC4819882].

⁶ Данные на сайтах:

Exome Aggregation Consortium [<http://exac.broadinstitute.org/> (дата обращения 05.01.2023)],

Genome Aggregation Database [<http://gnomad.broadinstitute.org> (дата

обращения 05.01.2023)], Exome Variant Server [<http://evs.gs.washington.edu/EVS/> (дата обращения 05.01.2023)],

1000 Genomes Project [<http://browser.1000genomes.org/index.html> (дата обращения

05.01.2023)], dbSNP [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> (дата обращения

05.01.2023)], dbVar [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar> (дата обращения 05.01.2023)], OMIM [<http://www.omim.org/> (дата

обращения 05.01.2023)], Human Gene Mutation Database [<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/in-dex.php> (дата обращения

05.01.2023)], Clin Var [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clin-var/> (дата обращения

05.01.2023)], Human Genome Variation Society [<http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html> (дата обращения

05.01.2023)], DECIPHER [<https://decipher.san-ger.ac.uk> (дата обращения 05.01.2023)].

⁷ Данная форма сцеплена с X хромосомой, вызвана мутациями в генах в генах RPGR (20% всех случаев), PIH1D3 и OFD1.

⁸ Обострение хронического бронхолегочного процесса при наличии 3 и более признаков согласно [Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L., Polyakov A.V., Chernukha M.Yu., Kondratenko O.V., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Selimzyanova L.R., Simonova O.I., Gembitskaya T.E., Bragina E.E., Rachina S.A., Malakhov A.B., Polyakov D.P., Odinaeva N.D., Kutsev S.I. [Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines], 2022. *PULMONOLOGIYA.* 2022;32(4):517-538. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538>, Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameel K, Zhao Y, Nykamp K, Gaston B. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 May;10(5):459-468. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00453-7. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35051411; PMCID: PMC9064931].

В будущем, по мере углубления знаний, эта классификация также потребует пересмотра.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Средний возраст постановки диагноза в странах Европы, согласно исследованию, проведенному в 2010 году, составил 5,3 года, при этом пациентам с синдромом Картагенера диагноз подтверждается в более раннем возрасте – 3,5 года. [18]. Медиана возраста установления диагноза в Российской Федерации (57 пациентов): у пациентов с синдромом Картагенера: 4 года (IQR 0,8-7, range 0-14) у пациентов с нормальным расположением внутренних органов: 7,6 лет (IQR 3,1-13, range 0,3-16) [19].

Изменение структуры и функции ресничек респираторного тракта приводит к нарушению мукоцилиарного транспорта. Последующее наложение инфекции обуславливает формирование хронического воспалительного поражения органов дыхания. Таким образом, в клинической картине заболевания основную роль играют нарушения функции респираторной системы, характеризующиеся тотальностью поражения и ранним началом.

Ведущим проявлением болезни у детей с ПЦД являются частые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые регистрируются у достаточно

большой когорты детей, особенно в раннем возрасте. Однако, осведомленность врачей о ПЦД крайне невысока, в связи с чем диагностика данной патологии в большинстве случаев несвоевременна.

Поражение легких в большинстве случаев проявляется уже в первые дни жизни ребенка в виде пневмонии, ателектазов, респираторного дистресса, нередко требующих интенсивной терапии, длительной оксигенотерапии; у пациентов с синдромом Картагенера выявляется обратное расположение внутренних органов; нередко у новорожденных с ПЦД диагностируют пороки сердца. С первых дней жизни отмечают персистирующую ринорею (табл.1).

У детей более старшего возраста, подростков и взрослых наряду с постоянным влажным кашлем отмечаются повторные воспалительные заболевания дыхательных путей (бронхиты, пневмонии); нередко процесс имеет непрерывно рецидивирующее течение. Патологии бронхолегочной системы сопутствует поражение ЛОР-органов: хронический ринит, риносинусит, повторные отиты, постепенное снижение слуха. У взрослых пациентов отмечают нарушения репродуктивной функции (бесплодие или снижение фертильности) (табл.2).

Классические проявления ПЦД в зависимости от возраста (адаптировано [20])

Таблица 2

Клинические проявления первичной цилиарной дискинезии в разные возрастные периоды

Возраст	Клинические проявления
Период новорожденности	Пневмония, ателектазы легких Ринит Респираторный дистресс-синдром Пороки сердца и внутренних органов Обратное расположение внутренних органов (у 40-50% пациентов)
Детский возраст	Круглогодичный ринит Хронический/рецидивирующий отит, снижение слуха Полипоз носа Рецидивирующий синусит Рецидивирующий бронхит/пневмония Бронхоэктазы Обратное расположение внутренних органов (у 40-50% пациентов)
Подростки и взрослые	Симптомы, характерные для детского возраста Бронхоэктазы Нарушения фертильности Внематочная беременность Обратное расположение внутренних органов (у 40-50% пациентов)

Характер и распространенность бронхолегочных изменений определяют тяжесть заболевания, выраженность воспалительного процесса. Заболевание может протекать по типу тяжелой бронхоэктатической болезни с частыми обострениями, с отделением значительного количества гнойной мокроты, оральной крепитацией, одышкой. У пациентов с бронхитом без бронхоэктазов обострения воспалительного процесса в бронхолегочной системе не столь частые; эндоскопические изменения носят преимущественно катарально-гнойный характер, одышка отсутствует.

Вопрос о частоте и сроках формирования бронхоэктазов у пациентов с ПЦД остается дискуссионным: по мнению некоторых специалистов, морфологический характер бронхолегочных изменений не зависит от длительности течения процесса: бронхоэктазы нередко выявляются у детей уже первых лет жизни, и в то же время наличие бронхита (без сформировавшихся бронхоэктазов) диагностируется иногда у подростков [21, 22]. Вместе с тем, уже к 8-летнему возрасту бронхоэктазы выявляются у 50% больных ПЦД, достигая почти 100% их распространенности среди взрослых пациентов [23, 24].

При ПЦД наиболее характерными возбудителями инфекционного процесса являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, реже *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa* у детей высевается редко, однако с возрастом значение этого патогена у больных с ПЦД постепенно возрастает [1, 25]. У 15 - 47% пациентов с ПЦД хотя бы один раз в год выделяется *P. aeruginosa*, а у 39% пациентов наблюдается хроническая синегнойная инфекция [26]. Распространенность НТМ среди детей с ПЦД составляет 3% [27], а среди взрослых — 10% [28].

Показано, что *Achromobacter xylosoxidans* является патогеном, который в первую очередь идентифицируется среди взрослых пациентов с ПЦД при исследовании смешанной популяции, включающей как детей, так и взрослых с ПЦД, в которой *A. xylosoxidans* выделен в 6% образцов мокроты от взрослых пациентов старше 25 лет по сравнению с детьми до 12 лет - в 1% случаев [26]. Эта проблема мало изучена и в литературе практически отсутствуют данные, касающиеся распространенности, клинического значения и особенностей лечения инфекций легких, вызванных *A. xylosoxidans*. В литературе также отсутствуют данные, касающиеся распространенности, клинического значения и особенностей лечения при хронической инфекции легких, вызванной *Burkholderia cepacia complex*. Нельзя исключить, учитывая патогенез ПЦД, что хроническая инфекция легких при ПЦД может быть обусловлена всеми теми же микроорганизмами как при муковисцидозе (МВ).

Впервые в РФ в 2023 г. было проведено исследование в рамках проекта «Бронхоэктазы: муковисцидоз и не только»* (руководители – академик Российской академии наук С.Н.Авдеев,

профессор Е.И.Кондратьева) [273]. В феврале–декабре 2023 г. были обследовано 64 пациента с ПЦД (24 ребенка в возрасте 0–10 лет; 23 подростка в возрасте 11–18 лет; 17 взрослых в возрасте 19–53 лет) из различных регионов Российской Федерации (Москва, Московская область, Самара, Екатеринбург, Красноярск, Новосибирск, Омск, Казань, Владимир, Республика Крым). Материалом для изучения стали 170 респираторных образцов (мазки из зева, носа и мокроты). В ходе исследования было выделено 46 видов бактерий, 4 вида вирусов и представители 2 родов грибов. Среди идентифицированных бактерий были представители нормальной микрофлоры респираторного тракта и бактерии, имеющие клиническое значение. Из представителей нормальной микрофлоры наиболее часто из респираторного тракта выделяли *Streptococcus spp.* (α-гемолитические), относящиеся к группе *Viridans*, *Neisseria spp.* (непатогенные), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Rothia spp.* К группе клинически значимых были отнесены микроорганизмы, способные вызывать обострения у пациентов с ПЦД: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella spp.*, а также бактерии, относящиеся к группе НГОБ и порядку *Enterobacterales*. В группах детей и подростков доминирующим возбудителем, который может вызывать инфекции респираторного тракта, был *S. aureus* (выделен у 58,3 % детей и 82,6 % подростков). Вторым наиболее часто встречающимся возбудителем в указанных группах были бактерии *P. aeruginosa* (16,6 и 17,4 % соответственно). В группе взрослых этот возбудитель, наоборот, доминировал (выделен у 52,9 % пациентов), а *S. aureus* стал вторым по частоте встречаемости (41,2 % случаев). У пациентов с ПЦД выделяли и другие НГОБ. причем наиболее часто – в группе подростков (11 видов НГОБ, тогда как у детей и взрослых – 10 и 4 соответственно). Такие виды, как *Pseudomonas montelii*, *Pseudomonas fluorescens*, а также входящие в тот же комплекс *Pseudomonas veronii* и *Pseudomonas rhodesiae*, высевали в единичных случаях только в группах детей и подростков. Бактерии *Acinetobacter spp.* высевали у пациентов всех возрастных групп. Среди других видов бактерий, относящихся к НГОБ, выделен вид *Chryseobacterium indologenes*, *S. maltophilia*, *Delftia acidovorans*, *Ochrobactrum tritici* и *Pasteurella multocida*. *Moraxella spp.* (*M. catarrhalis* и *M. nonliquefaciens*) выделены у взрослых пациентов. *M. catarrhalis* обнаружены также у детей. Учитывая, что для пациентов с МВ при ХИЛ клинически значимы бактерии рода *Achromobacter* и *Burkholderia cepacia complex*, было решено уделить особое внимание высеву этих микроорганизмов также у пациентов с ПЦД. *Achromobacter ruhlandii* выделили у ребенка в единичном случае, а *Achromobacter xylosoxidans* – у взрослого пациента также в единичном случае. Бактерии *Burkholderia cepacia complex* у пациентов с ПЦД не выделены. Порядок *Enterobacterales* также был представлен многообразием видов. Доминирующими у детей оказались виды *Enterobacter*

cloacae (12,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (8,3 %), *Klebsiella oxytoca* (8,3 %) детей. У взрослых пациентов выявлены *E. coli* (23,5 %), *K. pneumoniae* (11,7 %), *Raoultella ornithinolytica* (5,8 %). В группе подростков в единичных случаях высевали *E. cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*. Виды *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus dysgalactiae* выявлены у 8,3 % и 4,1 % детей соответственно, *Streptococcus pyogenes* был выявлен в единичных случаях у взрослого и подростка. Кроме бактерий, у 48,4% пациентов из всех возрастных групп выделялись грибы рода *Candida* 48,4% и у 7,2% грибы рода *Aspergillus* - Исследование микробного пейзажа показало, что у пациентов с ПЦД может встречаться как моно-, так и смешанная инфекция. Моноинфекция обнаружена у 20,3 % пациентов.. В остальных случаях инфекция респираторного тракта у пациентов с ПЦД вызвана ассоциациями микроорганизмов. В основном они состояли из 2–3 культур, но в 3 случаях идентифицированы ассоциации из 4 микроорганизмов: *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *A. ruhlandii* + *C. albicans*; *P. aeruginosa* + *S. aureus* + *S. marcescens* + *C. albicans* и *S. aureus* + *P. monteilii* + *A. pittii* + *C. albicans*. Доминирующими ассоциациями у пациентов с ПЦД были *P. aeruginosa* + *C. albicans*, *P. aeruginosa* + *S. aureus*, *S. aureus* + *C. albicans* (в 10,9 % случаев каждой). *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* и *Aspergillus spp.* – виды, входившие в большинство ассоциаций с видами НГОБ или представителями порядка *Enterobacterales*. У ряда пациентов с ПЦД, кроме бактерий и грибов, в ассоциации входили вирусы. Среди обследованных пациентов были выделены *human Adenovirus (hAdV)*, *human Rhinovirus (hRV)*, *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2, ранее – 2019-nCoV)*, *Human Coronavirus OC43 (HCoV-OC43)*. Самым распространенным оказался человеческий риновирус (*hRV*).

Таким образом, для пациентов с ПЦД характерно наличие инфекции респираторного тракта, вызванной доминирующими возбудителями *S. aureus* и *P. aeruginosa* в виде моноинфекции или в ассоциациях с представителями НГОБ, грибов, вирусов. Причем во взрослом возрасте происходит смена доминирующего возбудителя с *S. aureus* на *P. aeruginosa*. А также наблюдается разнообразие бактериальных видов, входящих в ассоциации, что необходимо учитывать при диагностике, лечении и профилактике пациентов с ПЦД.

Затруднение носового дыхания и хроническая ринорея обычно присутствуют у детей любых возрастных групп, начиная с новорожденности или грудного возраста. Жалобы носят круглосуточный и круглогодичный характер [29, 30]. Характерна гипосмия или anosmia, как проявление хронического риносинусита. Для >85% детей младших возрастных групп характерен рецидивирующий острый средний отит (в т.ч. гнойный перфоративный, с отореей), по поводу которого 38% пациентов получает более 30 курсов системной антибактериальной терапии. С возрастом у части пациентов прогрессирует кондуктивная тугоухость за счет

течения экссудативного среднего отита, формирования ретракционных и адгезивных изменений в среднем ухе. В случае указаний в анамнезе на выполнение тимпаностомии (шунтирования барабанных полостей) по поводу рецидивирующего или хронического экссудативного среднего отита характерна быстрая самостоятельная экструзия вентиляционных трубок. Перфорация барабанной перепонки после шунтирования, по данным ряда авторов, сохраняется у половины больных с ПЦД [31] (в общей популяции подобное явление отмечается у 0,1% шунтированных). У большей части пациентов имеют место жалобы на прогрессирующее снижение слуха до подросткового возраста с последующей стабилизацией или улучшением [32]. Аналогично с возрастом снижается частота рецидивов острого среднего отита [31].

Дифференциальный диагноз ПЦД требует исключения широкого спектра патологии:

- врожденные пороки развития бронхолегочной системы: дизонтогенетические бронхоэктазы, бронхолегочные кисты, трахео- и бронхо-пищеводные свищи (диагноз подтверждается посредством проведения визуализирующих пороков методов диагностики, таких как компьютерная томография, трахеобронхоскопия);
- муковисцидоз (диагноз подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений МВ в сочетании с доказательствами нарушения функции МВТР, такими как: при положительном результате потовой пробы (исследование уровня хлоридов в поте) и/или выявлении при молекулярно-генетическом исследовании клинически значимых мутаций гена *CFTR* (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) (см. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)»);
- иммунодефицитные состояния (диагноз подтверждается врачом-аллергологом-иммунологом после проведения иммунологического обследования, включающего в себя, в зависимости от клинической необходимости, определение уровня иммуноглобулинов в крови (А,Е,М,Г), иммунофенотипирование лимфоцитов, определение ДНК TREC (T-cell receptor excision circles – Т-клеточные эксцизионные кольца) и KREC (Kappa-deleting recombination excision circle - Каппа-эксцизионные кольца) в крови методом ПЦР, фагоцитарной активности лейкоцитов, уровня компонентов комплемента, НК-клеток и др.) ;
- длительно находящееся инородное тело в дыхательных путях (диагноз подтверждается посредством проведения трахеобронхоскопии, компьютерной томографии органов грудной полости);

- дефицит альфа-1-антитрипсина (диагноз подтверждается оценкой уровня α -1-антитрипсина в крови, и выявленной значимой заменой в генах ответственных за формирование заболевания, таких как *SERPINA1*, *SERPINA2*, *SERPINA3*);
- пороки развития сердца и сосудов;
- другие врожденные и/или наследственные заболевания и синдромы (синдром Вильямса-Кэмпбелла (ORPHA:411501) и др);
- бронхиальная астма;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- туберкулез;
- легочный микобактериоз;
- идиопатический полипозный риносинусит;
- некоторые формы мужского и женского бесплодия, не связанные с ПЦД;
- цилиопатии, которые могут быть проявлением других синдромов (Сениора-Лукена, Альстрёма, Барде-Бидля) и протекать с или без респираторных проявлений, с обратным расположением внутренних органов (гетеротаксией), поликистозом печени и/или почек, атрезией желчных путей, ретинопатией и др.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии диагностики/исключения ПЦД

В настоящее время нет единого метода - «золотого» стандарта диагностики ПЦД. Диагноз ПЦД устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований [3].

Оптимальный алгоритм диагностики остается предметом дискуссий [5, 274].

При установлении диагноза учитываются:

- *характерные данные анамнеза и клиническая картина (см. выше);*
- *результаты скрининга - исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе) (у большинства пациентов с ПЦД он снижен);*
- *анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии/высокоскоростной видеомикроскопии (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних*

дыхательных путей/патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов);

- электронная микроскопия (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов/патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей нижних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов) (обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха, аномалий строения жгутиков сперматозоидов).

Различают

- **Дефекты 1 класса:**

- Дефект наружных динеиновых ручек (ODA)
- Комбинированные дефекты наружных и внутренних динеиновых ручек (ODA+IDA)
- Дефекты микротрубочек и дефект внутренних динеиновых ручек (IDA)

- **Дефекты 2 класса:**

- Дефект центрального комплекса
- Неправильная локализация базальных телец с небольшим количеством ресничек или их отсутствием
- Отсутствие ODA в 25–50% сечений
- Комбинированные дефекты ODA+IDA в 25–50% поперечных срезов

При этом, дефекты 1 класса подтверждают диагноз ПЦД

Дефекты 2 класса предполагают ПЦД и требуют подтверждающих данных других диагностических методов.

У лиц с клиническими особенностями ПЦД, у которых не обнаружено патогенных вариантов генов, для подтверждения диагноза ПЦД можно использовать ТЭМ. [274]

- результаты светоптической микроскопии сперматозоидов (Микроскопическое исследование спермы, спермограмма) (наличие тотальной или субтотальной астенозооспермии);
- результаты медико-генетического обследования (анализ родословной, данные молекулярно-генетического исследования генов, связанных с развитием ПЦД).
- Иммуноцитохимическое окрашивание реснитчатых клеток, полученных *in vitro* (Иммуноцитохимическое исследование биологического материала).

Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) настоятельно рекомендуют сочетание тестов для установления окончательного

диагноза ПЦД. Ни один тест не является достаточно чувствительным или специфичным, чтобы исключить ПЦД у всех пациентов.

Высокоскоростная видеомикроскопия, иммунофлуоресцентное тестирование (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей/патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов) **и исследование уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе** (Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, иммуноцитохимическое исследование биологического материала) **настоятельно рекомендуются в качестве дополнения к генетическому тестированию и/или трансмиссионной электронной микроскопии** (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов/патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей нижних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов) **для диагностики ПЦД, однако ни один дополнительный тест не подходит в качестве самостоятельного теста для диагностики ПЦД, и ни один отдельный дополнительный или референтный тест не подходит для исключения ПЦД** [274].

Исключение диагноза ПЦД

Основываясь на рекомендациях, основанных на фактических данных, при исключении диагноза ПЦД учитывается следующее:

- 1) При оценке и исключении ПЦД требуется многотестовый подход, поскольку ни один тест не обладает достаточной чувствительностью или специфичностью, чтобы быть самостоятельным,
- 2) Следовательно, ни один тест не должен использоваться для исключения диагноза ПЦД (включая индексные или референтные тесты).
- 2) У лиц с симптомами, указывающими на ПЦД, комбинация отрицательных тестов снижает вероятность ПЦД, но диагноз не может быть исключен. Отрицательный тест определяется как: назальный NO >77 нл/мин, нормальный прямой и восстановительный ход ресничек при высокоскоростной видеомикроскопии, нормальная иммунофлуоресцентная панель, отрицательная генетическая панель известных генов ПЦД, нормальная электронная микроскопия (ТЭМ).
- 3) Важно подчеркнуть, что невозможно исключить ПЦД у пациента с очень высоким клиническим подозрением (например, situs inversus totalis с бронхоэктазами и неонатальным респираторным дистрессом и хроническими симптомами поражения верхних и нижних

дыхательных путей в течение всей жизни) по сравнению с пациентами с низким клиническим проявлениями. Пациентов с высоким клиническим подозрением на ПЦД, но отрицательными тестами (индексным и референтным), следует отнести к категории «Предполагаемая ПЦД» и повторно обследовать во время последующих визитов.

4) Качество и техника проведения теста имеют решающее значение. Тесты должны быть выполнены в соответствии с минимальными стандартами.

Более обширные молекулярно – генетические тесты будут более точными при оценке пациентов на ПЦД.

Обширный генетический тест, такой как полноэкзомное секвенирование, точнее любой панели генов.

5) При оценке пациентов на ПЦД следует рассмотреть возможность более обширного тестирования на альтернативные диагнозы (например, кистозный фиброз (муковисцидоз) и первичный иммунодефицит).

6) У пациента с низким клиническим подозрением на ПЦД чувствительность и специфичность тестирования ниже, и его ценность следует рассматривать в контексте общей оценки. Не все тесты (референтные или индексные) требуются для исключения диагноза у человека с низким клиническим подозрением, и врач может выбрать один тест или не использовать ни одного, если клиническое подозрение очень низкое.

Неубедительные тесты на ПЦД включают:

1) VUS в одном или обоих аллелях известного гена, ассоциированного с ПЦД,

2) Патогенные или вероятно патогенные варианты в генах, обозначенных как умеренные доказательства на ClinGen,

3) Результаты ТЭМ с дефектами 2 класса.

При этом следует учитывать:

1) У пациентов с клиническим подозрением на ПЦД, с VUS в одном или обоих аллелях, или патогенными или вероятно патогенными вариантами в генах со средними доказательствами, диагноз ПЦД с высокой вероятностью может быть поставлен при наличии положительного дополнительного теста (дефект ТЭМ 2 класса или положительный результат HSVA после культивирования клеток мерцательного эпителия, полученных с помощью биопсии с последующей дифференцировкой в реснитчатые клетки (цилиогенез) (метод ALI-культуры) или положительный

иммунофлуоресцентный тест), который согласуется с клинической картиной и известными ассоциациями генотипа и фенотипа.

2) У пациентов с клиническим подозрением на ПЦД и дефектами ПЭМ 2 класса диагноз ПЦД с высокой вероятностью может быть поставлен при наличии положительного дополнительного теста (генетического или иммунофлуоресцентного или HSVA), который согласуется с клиническим анамнезом и известными ассоциациями генотипа и фенотипа.

3) Пациентов с выраженным клиническим анамнезом ПЦД и аномальными дополнительными тестами, но при отсутствии референтных тестов, их неубедительных или нормальных результатах - следует обозначить как «ПЦД с высокой вероятностью».

Например, пациент с характерными клиническими признаками ПЦД с низким содержанием NO в выдыхаемом назальном воздухе и стойкими аномалиями, выявленными при HSVA при оценке после культивирования клеток, несмотря на отрицательные результаты генетического тестирования и ПЭМ. Такие пациенты должны наблюдаться у врача - эксперта по ПЦД (обычно - врач-пульмонолог или иной специалист (например, врач-педиатр/врач-терапевт)).

Диагноз ПЦД следует регулярно пересматривать, по мере появления новых тестов или их доступности, улучшения диагностических тестов или появления новых вариантов генов, связанных с ПЦД.

Рекомендуется направлять пациентов в исследовательские центры, занимающиеся поиском генов ПЦД, ТЭМ, Видеоскоростной микроскопией (HSVA) АЛ-культур и иммунофлюоресцентными белками.

4) Важна конкорданция между тестами, и если конкорданция отсутствует или результаты тестов неубедительны, эти тесты можно повторить в будущем [274].

Так как высокотехнологичные диагностические тесты являются достаточно дорогостоящим и недоступны для широкого использования в неспециализированных стационарах, целесообразен отбор пациентов для их проведения и направление в учреждение, где имеются возможности для обследования. Отбор рекомендуется проводить с учетом приведенных ниже критериев:

Дополнительному обследованию подлежат [3]:

1. Пациенты, имеющие несколько из нижеперечисленных признаков:

- постоянный продуктивный кашель
- аномалии расположения внутренних органов;
- врожденные пороки сердца,
- персистирующий ринит,

-полипозный риносинусит
-хронический средний отит со снижением слуха (или без него);
-наличие респираторных нарушений (в том числе – требующих интенсивной терапии) в периоде новорожденности

2. Пациенты без аномалий расположения внутренних органов, но имеющие другие характерные клинические проявления ПЦД (см. п.1,4,5,6 и раздел 1.6 Клиническая картина)

3. Сибсы и другие родственники пациентов с ПЦД, особенно – в случае наличия характерных клинических проявлений (см. п.1,4,5,6 и раздел 1.6 Клиническая картина 4)

4. Нарушение фертильности у взрослых пациентов (в частности, первичное мужское бесплодие, связанное с астенозооспермией).

5. Внематочная беременность

6. Высев из отделяемого/материала, полученного из верхних и нижних дыхательных путей грамотрицательной флоры, MRSA

7. Сочетание характерных клинических признаков с положительным результатом оценки по шкале PICADAR (>5)(см. Приложение Г1).

Алгоритмы диагностики ПЦД представлены в приложении Б1

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на типичные клинические проявления ПЦД: для этих пациентов характерны торпидные к терапии риниты практически с рождения, инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающиеся хроническим кашлем, нередко уже в неонатальном периоде или рецидивирующие бронхиты в раннем возрасте. Кроме того, у многих пациентов отмечаются рецидивирующие экссудативные отиты со снижением слуха. Сочетание хронического (рецидивирующего) синусита с хроническим (рецидивирующим) бронхитом является основанием для углубленного обследования ребенка. В семейном анамнезе иногда удается обнаружить случаи мужского бесплодия, хронических бронхитов или синуситов, аномальное расположение внутренних органов, нередко случаи ПЦД у сибсов.

Характерные данные анамнеза и анамнестические признаки ПЦД:

- внематочная беременность в анамнезе;
- бронхоэктазы у родителей;

- рождение после беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения в связи с бесплодием родителей;
- респираторный дистресс-синдром новорожденных, в особенности с ателектазами на рентгенограммах органов грудной клетки, врожденная пневмония;
- практически постоянное «сопение» носом на первом году жизни, хронический ринит, ежедневная заложенность носа
- хронический влажный кашель (продолжительностью более 4 недель);
- повторные бронхиты, пневмонии, ателектаз, бронхоэктазы (часто – с поражением средней доли легкого)
- повторные отиты, экссудативный отит, снижение уровня слуха
- повторные синуситы, хронический синусит;
- «зеркальное» расположение внутренних органов (сердца, печени) – у половины больных (синдром Зиверта-Картагенера/синдром Картагенера);
- высев из мокроты MRSA, грамотрицательной флоры,
- бесплодие у мужчин и снижение фертильности у женщин, бесплодие у родственников

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование подразумевает оценку общего физического состояния, физического развития ребенка (измерение роста, измерение массы тела, подсчет индекса массы тела (ИМТ)), измерение частоты дыхания, измерение частоты сердцебиения, визуальный осмотр терапевтический, пальпация терапевтическая, аускультация терапевтическая (осмотр верхних дыхательных путей и зева, осмотр, пальпацию и перкуссию грудной клетки, аускультацию легких, пальпацию живота).

Проявления ПЦД значительно варьируют в связи с выраженной генетической гетерогенностью.

2.2.1 Общий осмотр

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ПЦД проведение приема (осмотра, консультации) врача-пульмонолога первичного и повторных и/или приема (осмотра, консультации) врача-педиатра первичного и повторных/приема (осмотра, консультации) врача-терапевта первичного и повторных (специализирующихся в отношении пациентов с ПЦД) с целью постановки диагноза, назначения и контроля лечения, наблюдения в динамике [25].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии:

При общем осмотре пациента оценивают тяжесть состояния, физическое развитие).

- **кашель** - постоянный, преимущественно продуктивный; нередко с отделением значительного количества гнойной мокроты;
- **затрудненное носовое дыхание** с наличием постоянного отделяемого; нередко назальная обструкция, связанная с наличием полипов, приводящих к видимой деформации лицевого скелета;
- **снижение слуха** является следствием персистирующего или хронического среднего отита;
- **одышка** в покое может наблюдаться в стадии обострения заболевания, одышка при физической нагрузке отмечается у абсолютного большинства больных;
- **физикальные изменения в легких:** как правило, с двух сторон прослушивается множество разнокалиберных влажных хрипов; перкуторный звук над патологически измененными участками легких укорочен, может отмечаться коробочный оттенок звука, наблюдаться признаки бронхиальной обструкции;
- **грудная клетка** может иметь различные деформации;
- у пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями вследствие хронической гипоксии формируется **утолщение ногтевых фаланг пальцев** («барабанные палочки»), **изменение формы ногтей** («часовые стекла»).
- при полном **обратном расположении внутренних органов** тоны сердца прослушиваются в правой половине грудной клетки и со стороны спины; печень пальпируется слева. Могут наблюдаться и другие варианты нарушения расположения органов

2.2.2 Физикальное обследование ЛОР органов

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ПЦД проведение приема (осмотра, консультации) врача-оториноларинголога первичного и повторных с целью постановки диагноза, назначения и контроля лечения, наблюдения в динамике [25].

(УУР – С, УДД – 5)

- При выполнении **передней риноскопии** обращает на себя внимание скопление/стагнация отделяемого (чаще гнойного) в нижних носовых ходах, что является достаточно патогномичным для ПЦД за счет исключительно гравитационно обусловленного транспорта назального секрета в условиях отсутствия мукоцилиарного клиренса [33]. У части пациентов (18% [34] в конце первой – начале второй декад жизни может развиваться назальный полипоз, который носит характер двустороннего, диффузного.
- При осмотре органа слуха (**отоскопии**) (**осмотр барабанной перепонки с использованием микроскопа (отомикроскопии)**) вне рецидива острого среднего отита отмечается скопление непрозрачного экссудата за барабанной перепонкой с признаками

формирования адгезий и ретракционных карманов расслабленной и натянутой частей барабанной перепонки. В случае наличия стойкой перфорации барабанной перепонки она носит характер центральной (мезотимпанальной) после шунтирования барабанной полости или эпитимпанальной в случае выраженной ретракции расслабленной части (последняя отмечается редко, также как и формирование ретракционной холестеатомы для данной группы пациентов не характерно и отмечается, по данным ряда исследований, от 0 до 11,7% случаев) [31, 32].

2.2.3 Применение вопросника

Для количественной оценки значимости клинических признаков при подозрении на ПЦД может быть использована шкала PICADAR (Приложение Г1) [35], хотя имеются сообщения о вероятности более низкого предиктивного значения данной шкалы у взрослых [36].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Микробиологическая диагностика

Микробиологическая диагностика у пациентов с ПЦД имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать при организации работы с данной категорией больных.

Хронический воспалительный процесс у пациентов с ПЦД нередко обусловлен патогенами, аналогичными пациентам с кистозным фиброзом (муковисцидозом), что позволило консенсусу экспертов экстраполировать данные, полученные при микробиологических и клинических исследованиях с участием пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) на пациентов с ПЦД [28].

Показания для проведения исследования и исследуемые биообразцы

- Всем пациентам с ПЦД и пациентам с подозрением на ПЦД рекомендуется регулярное проведение микробиологического исследования респираторных образцов для выделения, идентификации и определения чувствительности клинически значимых возбудителей к противомикробным препаратам (ПМП) с целью оптимизации антимикробной терапии (АМТ) (услуги – см. в комментариях) [25, 28].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: исследование проводится при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения, как правило, не реже 1 раза в 3 мес., по показаниям - чаще. При первичном выявлении *P. aeruginosa* или хронической инфекции нижних дыхательных путей в период проведения эрадикационной терапии микробиологическое исследование проводится ежемесячно с целью оценки элиминации возбудителя. Также исследование обычно проводится после антимикробной терапии для контроля эрадикации.

Основным методом микробиологической диагностики бронхолегочной инфекции у пациентов с ПЦД является микробиологическое исследование респираторных образцов, включающее культуральное исследование (посев образца на неселективные, селективные и дифференциально-диагностические питательные среды) [25].

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам,.

- *Рекомендовано проводить пациентам с ПЦД и пациентам с подозрением на ПЦД Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на дрожжевые грибы свободно отделяемой мокроты как оптимального биоматериала для микробиологического исследования. Пригодным для исследования также является бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), получаемый при трахеобронхоскопии (Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные)). При отсутствии продуктивного кашля или затруднении получения мокроты у детей до 6 лет допускается исследование мазка со слизистой оболочки глубоких отделов задней стенки глотки [25].*

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *получение мокроты и БАЛ осуществляется в соответствии со стандартными процедурами при любых инфекциях нижних дыхательных путей. Техника взятия мазка: помещают тампон на заднюю стенку глотки, вызывают кашель и после не менее трех кашлевых толчков удаляют тампон, на который были собраны выделения при кашле.*

- *У пациентов с хроническим синуситом дополнительно к образцам из нижних дыхательных путей рекомендуется микробиологическое исследование мазка, полученного при риноскопии (Микробиологическое (культуральное) исследование смывов из околоносовых полостей на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование носоглоточных смывов на дрожжевые грибы, Микробиологическое (культуральное) исследование носоглоточных смывов на мицелиальные*

грибы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) с целью идентификации микроорганизмов, вызывающих обострение хронического синусита, а также в связи с тем, что ОНП являются резервуаром для инфекций, значимых для нижних дыхательных путей [25, 37].

(УУР – С, УДД – 5)

- При наличии продуктивного кашля у пациентов с ПЦД со стабильным течением болезни рекомендовано проведение ежегодного скрининга на НТМБ (выполняется микроскопия с целью выявления кислотоустойчивых бактерий (Микроскопическое исследование мокроты на микобактерии (*Mycobacterium spp.*)) и культуральное исследование (Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы)); для выявления НТМБ целесообразно использовать мокроту или другие респираторные образцы (БАЛ) [25, 28].

(УУР – С, УДД – 5)

Хранение и транспортировка образцов для микробиологического исследования

- Полученные респираторные образцы от пациентов, проходящих диагностику ПЦД, рекомендовано отправлять в микробиологическую лабораторию в кратчайшие сроки. Если посев биоматериала откладывается более чем на 2 часа, образцы следует хранить при температуре 4–8 °С (но не более 24 ч от момента взятия) с целью получения максимально достоверных результатов исследования [38].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: в дополнение к общепринятой маркировке образцов биоматериала для микробиологического исследования необходимо указать, что он собран от пациента с ПЦД с целью обеспечения применения надлежащих процедур исследования в микробиологической лаборатории (питательные среды, режим инкубации и пр.).

Микроскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму

- В отличие от общих правил микробиологического исследования респираторных образцов (микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам), у пациентов с ПЦД не

рекомендуется отбраковывать образцы мокроты на основании стандартных критериев оценки качества (использования микроскопии мазков, окрашенных по Граму) в связи с их малой информативностью [38].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: при ПЦД существует недостаточно доказательств достоверности рутинного использования микроскопии мазков, окрашенных по Граму, в качестве маркера качества мокроты и предполагаемого выделения тех или иных микроорганизмов.

Микробиологическое (культуральное) исследование

- Микробиологическое (культуральное) исследование (подготовка, посев образцов на питательные среды, идентификация и оценка клинического значения выделенных микроорганизмов) для диагностики бронхолегочной инфекции у пациентов с ПЦД рекомендуется проводить в соответствии с правилами микробиологической диагностики больных муковисцидозом в связи со сходностью хронического воспалительного процесса [28, 39].

(УУР – С, УДД – 5)

- При микробиологической диагностике ПЦД рекомендуется использовать селективные питательные среды для выделения микроорганизмов, требующих особых условий культивирования и выделения: для повышения вероятности обнаружения *B. ceracia complex* в респираторном образце рекомендуется использование селективной среды для *B. ceracia complex* (среды, содержащие полимиксин) с целью своевременного обнаружения данного патогена [28, 40].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: на селективных средах для *B. ceracia complex* может быть получен рост и других неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб) (*B. gladioli*, *Ralstonia spp.*, *Cupriavidus spp.*, *Pandoraea spp.*, *Inquilinus spp.* и др.)

- Для всех представителей *B. ceracia complex*, идентифицированных фенотипическими методами с использованием биохимических/метаболических тест-систем и выделенных от пациентов с клиническими признаками ПЦД, рекомендуется проводить подтверждающую идентификацию физико-химическими (масс-спектрометрическими) методами или молекулярно-генетическими методами с целью более точной диагностики [28, 41].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендовано проводить более длительную, чем в среднем при обычных респираторных заболеваниях, инкубацию посевов респираторных образцов

(микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) пациентов с клиническими признаками ПЦД – не менее 5-7 суток с последующей продленной инкубацией чашек с OFPBV-агаром до 28 суток для выявления быстрорастущих НМБ и плесневых грибов, с ежедневным просмотром и изучением всех выросших морфологических типов колоний с целью идентификации всех возможных этиологически значимых микроорганизмов [42].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: *в большинстве случаев хроническая инфекция нижних дыхательных путей при ПЦД вызывается ассоциациями микроорганизмов. Менее прихотливые и быстро растущие микроорганизмы могут камуфлировать рост более прихотливых и медленно растущих видов.*

Оценка чувствительности выделенных микроорганизмов к ПМП

- Для определения чувствительности выделенных микроорганизмов к ПМП при исследовании респираторных образцов (микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) пациентов с клиническими признаками ПЦД рекомендовано использовать различные методы: Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам: Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам диско-диффузионным методом (ДДМ) или/и методы определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) ПМП (Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом градиентной диффузии, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам с использованием автоматических анализаторов) [38].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: методы определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) ПМП (определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом градиентной диффузии, определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений (в бульоне), Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам с использованием автоматических анализаторов) считается референтным методом ПМП с целью получения достоверного результата.

Выбор метода(-ов) определяется возможностями лаборатории и существующими рекомендациями для конкретного возбудителя (комбинации возбудитель-ПМП)

В соответствии с полученными результатами (диаметр зоны подавления роста, значение МПК) определяется клиническая категория чувствительности исследуемого возбудителя к каждому ПМП (если она установлена) [43].

В соответствии с современной методологией оценки чувствительности микроорганизм оценивается как:

чувствительный (Ч/S) – если данные in vitro исследования свидетельствуют о высокой вероятности эффективности терапии при использовании стандартной дозы ПМП;

чувствительный при увеличенной экспозиции ПМП (У/П – если данные in vitro исследования свидетельствуют о высокой вероятности эффективности терапии при использовании увеличенной экспозиции ПМП (высокой дозы, увеличенной кратности введения или продленной инфузии);

резистентный (P/R) – если данные in vitro исследования свидетельствуют о высокой вероятности неэффективности терапии даже при использовании увеличенной экспозиции ПМП.

- Выполнение процедуры и интерпретацию результатов исследования рекомендовано проводить в соответствии с актуальной версией рекомендаций по определению чувствительности микроорганизмов к ПМП или новых версий после их вступления в силу с целью получения стандартизированного результата [43].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *в ряде ситуаций (для некоторых видов возбудителей, отдельных комбинаций микроорганизм-антибиотик, при лечении ингаляционными формами ПМП) важное значение имеет не только определение клинической категории чувствительности, но и значение МПК ПМП. Если для определения чувствительности использовался метод определения МПК, значение МПК (выраженное в мг/л) следует включить в отчет о микробиологическом исследовании.*

- При выявлении нескольких морфотипов колоний одного и того же микроорганизма в респираторных образцах пациентов с клиническими признаками ПЦД рекомендовано проводить определение чувствительности к ПМП каждого выделенного морфотипа, так как чувствительность различных морфотипов в пределах одного образца может значительно варьировать [39, 28, 275].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: При необходимости наряду со стандартной процедурой определения чувствительности микроорганизмов к ПМП следует использовать дополнительные методы выявления отдельных механизмов резистентности, имеющих клиническое и эпидемиологическое значение (фенотипические и/или молекулярно-генетические, а также другие доступные дополнительные методы выявления детерминант антибиотикорезистентности) [38].

Особенности оценки чувствительности микроорганизмов к ингаляционным ПМП

***P. aeruginosa* и колистин**

- Определение чувствительности бактерий в респираторных образцах пациентов с клиническими признаками ПЦД к колистину рекомендуется проводить только методом микроразведений в бульоне (Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным химиотерапевтическим препаратам методом разведений). Другие методы определения чувствительности не обеспечивают получение достоверных результатов [43].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: критерии оценки чувствительности к ПМП устанавливаются с учетом сывороточной концентраций ПМП при его системном применении. При применении ингаляционных форм ПМП локальная концентрация может быть существенно выше таковой при внутривенном введении. Критерии оценки чувствительности бактерий при ингаляционном применении ПМП к настоящему времени не разработаны. Следует учитывать, что препарат может сохранять клиническую эффективность и в том случае, если *in vitro* изолят является устойчивым к колистину.

P. aeruginosa* и тобрамицин*

- Для ингаляционных форм #тобрамицин** (Согласно инструкции разрешен с 6 лет) наряду с определением категории чувствительности *P. aeruginosa* выделенных из респираторных образцов пациентов с клиническими признаками ПЦД, рекомендуется определять значение МПК в связи с фармакологическими особенностями вследствие ингаляционного пути введения препарата [44, 45].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *Испанским советом по стандартизации определения чувствительности к ПМП MENSURA (Mese Espanola de Normalizacion de la Suseptibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos) в 2005 году были установлены более высокие пограничные значения МПК для тобрамицина** в случае его ингаляционного введения, в соответствии с которыми изоляты с МПК ≤ 64 мг/л следует оценивать как чувствительные, изоляты *P. aeruginosa* с МПК ≥ 128 мг/л – как резистентные.*

Выдача результата микробиологического (культурального) исследования

В заключении о результатах микробиологического исследования целесообразно включать следующую информацию:

*- выделенные микроорганизмы в соответствии с ранжированием бактерий по их клиническому значению при ПЦД, наличие мукоидных и немучоидных фенотипов *P. aeruginosa* аналогично пациентам с МВ;*

- результат определения чувствительности к ПМП: значение МПК (если известно), и клиническую категорию чувствительности, используемый стандарт и год издания, в соответствии с которым проводилось исследование (при определении чувствительности ДДМ значения диаметров зон подавления роста не включаются в бланк заключения о результатах микробиологического исследования;

- информацию о выявлении или отсутствии механизмов резистентности, имеющих клиническое и/или эпидемиологическое значение (если проводилось);

- заключение (вероятное клиническое значение выделенных микроорганизмов, комментарии о выявленных особенностях профиля(ей) антибиотикорезистентности возбудителя(ей) и связанных с ним особенностях применения ПМП (если применимо) [39].

В заключение следует включить комментарий о том, что интерпретация значений МПК и/или диаметров зон подавления роста в виде клинической категории осуществляется на основании критериев, рассчитанных для сывороточных концентраций препарата при его системном применении. При использовании ингаляционного пути введения препарата аналогичное значение МПК может быть интерпретировано иначе.

2.3.2 Общеклинические лабораторные методы

• Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови развернутого и Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови пациентам при подозрении на ПЦД и далее в процессе динамического наблюдения в целью косвенной оценки активности воспалительного процесса. [46, 47].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: частота проведения исследований проводится в зависимости от клинической необходимости.

- Рекомендовано селективное проведение анализа крови биохимического общетерапевтического при диагностике и при динамическом контроле в связи с вероятностью наличия поликистоза почек у некоторых пациентов с ПЦД (Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня хлоридов в крови) [48, 252].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарии: частота проведения исследований проводится в зависимости от клинической необходимости. Также анализ крови биохимический общетерапевтический (в т.ч., например, Исследование уровня креатинина в крови, Исследование уровня мочевины в крови, Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) (скорость клубочковой фильтрации) (у детей – определяется по формуле Шварца, у взрослых - по формуле СКД-EPI – подробнее – см. в клинических рекомендациях по хронической болезни почек), Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови и др.) может потребоваться для контроля при лечении противомикробными препаратами, обладающими нефро-и/или гепатотоксичностью в соответствии с Инструкциями.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Методы, применяемые для установления диагноза ПЦД

2.4.1.1 Исследование уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе

- У пациентов с клиническими признаками ПЦД рекомендовано рассмотреть возможность проведения в качестве скрининга на первом этапе диагностики исследования назального оксида азота (nNO) (Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе): у большинства пациентов с первичной цилиарной дискинезией уровень nNO снижен [3, 25, 49, 50, 51, 52, 53].

(УУР – С, УДД – 3)

Комментарии: измерение назального оксида азота (nNO) с помощью хемилюминесцентного анализатора окиси азота в выдыхаемом воздухе проводится в рамках группы диагностических тестов для выявления ПЦД у взрослых и детей старше 5 лет с типичными симптомами данного заболевания [54, 55, 56, 57, 58]; портативные электрохимические газоанализаторы (Портативный ручной монитор окиси азота в выдыхаемом воздухе с принадлежностями)

могут использоваться для определения *pNO* при скрининге на ПЦД, но данный тест должен быть проведен повторно с использованием эталонного стандартного хемилюминесцентного анализатора (хемилюминесцентного анализатора окиси азота в выдыхаемом воздухе)[59, 60].

У детей старше 6 лет и взрослых исследование должно проводиться на хемилюминесцентном анализаторе с задержкой дыхания или сопротивлением на выдохе; у детей младшего возраста проводят тест на непрерывном дыхании.

- У детей старше 5 лет и взрослых, которые могут выполнять необходимые маневры для измерения назального оксида азота, низкое значение *pNO* (<77 ppb (*1ppb - 1 частица газа на 10^9 частиц выдыхаемого воздуха) в двукратных пробах с интервалом не менее 2 месяцев в сочетании с соответствующим клиническим фенотипом (при исключении муковисцидоза, так как 30% пациентов с муковисцидозом демонстрируют низкий *pNO* [61]) может быть достаточным для клинического диагноза ПЦД с последующей цилиарной биопсией для электронной микроскопии или высокоскоростной видеомикроскопией и/или генетическим исследованием [3, 25, 51, 52, 53]. Используя значение *pNO* <77 ppb (при исключении муковисцидоза), можно обнаружить ПЦД, возникающую в результате дефектов цилиарной аксонемы или мутаций в *DNAH11*, с чувствительностью и специфичностью 98% и >99% соответственно; но следует помнить, что существуют варианты ПЦД со значениями *pNO* выше этого порога [62].

- У новорожденных и детей в возрасте до 5 лет показатели *pNO* не столь надежны для выявления ПЦД (до 36% ложноположительных результатов у детей дошкольного возраста), поэтому в этой возрастной группе пациентов диагностическое тестирование обычно включает в себя цилиарную биопсию для высокоскоростной видеомикроскопии и электронной микроскопии, а также генетические исследования [25, 49].

- При измерении *pNO* риск ложноположительных результатов также повышается при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей, бронхолите, носовых кровотечениях, ВИЧ и неатопическом синусите, поэтому данное тестирование должно проводиться в здоровом состоянии и повторяться при наличии отклонений в состоянии здоровья на момент обследования [61, 63, 64, 65]; во избежание получения некорректных результатов операторы устройств для определения *pNO* должны быть хорошо обучены и использовать стандартные рабочие протоколы [52, 55, 66].

Следует отметить, что около 30% пациентов имеют нормальный или близкий к нормальному результат, например с мутациями *CCDC103*, *RSPH1* [67, 68].

2.4.2.2 Инвазивные методы оценки строения и/или функции ресничек

- Рекомендовано проведение высокоскоростного видео-микроскопического анализа (BCBM, HSVA, HSVMA) (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей/Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов) пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью оценки функциональной активности ресничек непосредственно в щеточных биоптатах слизистой носа/бронхов или после культивирования клеток мерцательного эпителия, полученных с помощью биопсии с последующей дифференцировкой в реснитчатые клетки (цилиогенез) (метод ALI-культуры или метод культуры органоидов) с определением частоты биения ресничек – CBF в сочетании с паттерном биения ресничек СВР [3].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: Метод отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью; оценка функциональной активности не может производиться изолированно на основе определения частоты биения ресничек.

Самостоятельно не может быть использован ни для подтверждения, ни для исключения диагноза ПЦД; имеет диагностическое значение при использовании совместно с оценкой клинических симптомов и другими специальными методами.

ERS не рекомендует оценивать частоту биений ресничек (CBF) без оценки характера биений ресничек при диагностике ПЦД. Для повышения диагностической точности BCBM, оценку CBF следует повторить после культивирования клеток мерцательного эпителия (метод ALI-культуры или метод культуры органоидов).

Возможно применение модифицированного метода световой микроскопии «в темном поле».

Компьютеризированная световая микроскопия.

В качестве материала исследования используют щеточные биоптаты слизистой оболочки носа и/или бронхов.

Щеточные биоптаты получают с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания. Биоптаты слизистой оболочки незамедлительно после забора помещают в подогретый до 37°C забуференный изотонический раствор натрия хлорида** (натрия хлорид** 0,9%) и немедленно (не более чем через 20 минут) исследуют нативные препараты. Пригодным для исследования является материал, содержащий цельные пласты эпителия (не менее 12 клеток) с минимальной примесью эритроцитов и слизи.

Для оценки биоптатов цилиарного эпителия методом компьютеризированной световой микроскопии используются нативные препараты или видеоклипы движущихся объектов.

Параметрирование объектов производится в соответствии с алгоритмами, разработанными производителем программы «Мастер Морфология». Параметры движения ресничек предпочтительнее измерять на AVI-изображениях в режиме «Движение» → «Время». При этом учитывается время движения (перемещения) ресничек, затем определяется частота движения в ед/с и проводится статистический анализ с определением среднего значения параметра. Среднее значение длины ресничек определяют в режиме «Подсчет и измерение». При необходимости измеряют длину и ширину эпителиальных клеток, размеры ядра, оценивают ядерно-цитоплазматическое соотношение.

Все параметры подлежат автоматической статистической обработке.

Оборудование для компьютеризированной морфометрии оснащено специальным поворотным устройством конденсора, который позволяет создавать эффект объемного изображения [69].

В РФ зарегистрирована «Программа определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии» (PCD High-Speed Video Microscopy Analysis (PCD HSVMA)), регистрационный номер программы №2023687245.

Для повышения эффективности диагностики ПЦД на сегодняшний день существуют 3 принципиально разных метода цилиогенеза – метод суспензионной культуры, метод культуры клеток на границе раздела воздух-жидкость (Air-Liquid Interface cell culture – ALI) и метод культуры органоидов. Основу всех методов составляет дифференцировка клеток, выделенных при назальной биопсии, в реснитчатые клетки. Каждый метод цилиогенеза in vitro имеет свои преимущества и недостатки. Получение ALI-культуры является основным методом, при котором образуется больше реснитчатых клеток в сравнении с суспензионной культурой. Однако время цилиогенеза в ALI-культуре значительно больше, а продолжительность поддержания в культуре уступает методу органоидов. Метод ALI-культуры и метод органоидов позволяют проводить повторные анализы ультраструктуры ресничек (ТЭМ) и СВФ, что помогает в диагностике ПЦД. Таким образом, клеточные модели реснитчатых клеток имеют хороший потенциал стать инструментом для получения диагностической и терапевтической информации о первичной цилиарной дискинезии и других заболеваниях, связанных с реснитчатыми клетками [70,71,72,73].

- Рекомендовано пациентам с клиническими признаками ПЦД селективное (при возможности и необходимости) проведение трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) биоптата слизистой оболочки респираторного тракта в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза и при сомнительных результатах проведенного обследования

(световая микроскопия, высокоскоростной видеомикроскопический анализ) (Патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей нижних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов/ Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей с применением электронно-микроскопических методов) (с целью выявления ультраструктурных изменений аксонемы ресничек и/или жгутиков [74, 75, 76].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: метод ТЭМ доступен только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях/институтах.

Метод ТЭМ для диагностики ПЦД имеет ряд ограничений: у 10-20% пациентов с диагнозом ПЦД, установленным с помощью других методов, в том числе, молекулярно-генетического обследования обнаруживается с нормальной ультраструктура аксонемы ресничек либо аномалия не диагностируемая (около 10-20% пациентов)[76,77,78,79.] Эти случаи были обнаружены с помощью альтернативных диагностических тестов, включая высокоскоростной видеомикроскопический анализ, выявление низкого уровня оксида азота, аномальный профиль цилиарных белков при иммунофлуоресцентном окрашивании и/или патогенные варианты генов, связанных с ПЦД. Таким образом, ультраструктурное выявление аномалий аксонемы ресничек и жгутиков является достаточным, но не необходимым компонентом диагностики ПЦД. Метод входит во все протоколы диагностики ПЦД (Приложение Б1 Алгоритмы диагностики ПЦД)

Следует учитывать вероятность вторичных и неспецифических изменений аксонемы реснитчатых клеток дыхательных путей за счет воспалительных и/или инфекционных процессов, а также естественную изменчивость реснитчатых клеток и гетерогенность их морфологии. В связи с этим существенное значение имеет электронно-микроскопическое исследование достаточного количества ресничек в каждом конкретном образце. В случае исследования респираторного эпителия необходимо выявление изменений ультраструктуры не менее 50 ресничек нескольких реснитчатых клеток.

Метод АЛІ-культуры и метод органоидов позволяют проводить анализ ультраструктуры ресничек (ТЭМ), в т.ч., повторно. Применение методов АЛІ-культуры или метода органоидов позволяют нивелировать ложноположительные результаты, вызванные повреждением ресничек вследствие воспаления [71].

При ультраструктурных исследованиях ресничек важным моментом является гомогенность (однотипность) выявленных нарушений в конкретном изучаемом образце.

Однотипные нарушения должны быть выявлены либо тотально во всех изученных ресничках или жгутиках, либо в подавляющем большинстве.

Учитывая этот факт, метод обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью. Наличие ультраструктурных дефектов достаточно для постановки диагноза и дополнительное обследование нецелесообразно. При отсутствии ультраструктурных дефектов, но при наличии четких клинических признаков, следует продолжить обследование. [3].

Пример заключения по результатам ТЭМ в Приложении А3.5.

- Рекомендовано проведение эндоскопии носоглотки (Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) с забором биоптата (Биопсия слизистой оболочки полости носа/ Биопсия слизистой оболочки носоглотки под контролем эндоскопического исследования) или трахеобронхоскопии с биопсией трахеи или бронха (Биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии) пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью получения биоптата для проведения высокоскоростного видео-микроскопического анализа и/или ТЭМ и/или анализа частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха с помощью световой микроскопии [69, 80, 81].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий:

Забор материала для патологоанатомического исследования:

Щеточные биоптаты получают с малоизмененной слизистой оболочки в период ремиссии заболевания.

Биоптат из полости носа получают с медиальной поверхности среднего отдела нижней носовой раковины с помощью щетки цитологической (для эндоскопа) под контролем передней риноскопии или ригидной эндоскопии. Нежелательным является использование предварительной анемизации слизистой оболочки и аппликационной анестезии из-за цилиотоксического/цилиостатического действия препаратов группы «Деконгестанты и другие назальные препараты для местного применения», анестетиков и входящих в состав препаратов консервантов (имеет значение при исследовании путем нативной световой микроскопии).

Клетки мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, трахеи или бронхов (при бронхоскопии) для оценки биения ресничек в нативном материале с помощью световой микроскопии могут быть получены с помощью brush (браш)-биопсии (Биопсия слизистой оболочки носоглотки под контролем эндоскопического исследования/Биопсия трахеи, бронхов

при бронхоскопии). Биоптаты слизистой оболочки незамедлительно после забора помещают в подогретый до 37°C забуференный 0,9% раствор натрия хлорида**. Допустимо хранение в теплом 0,9% растворе натрия хлорида** (37°C) не более 15 минут: при возможности, немедленно исследуют нативные препараты. Пригодным для исследования является материал, содержащий цельные пласты эпителия (не менее 12 клеток) с минимальной примесью эритроцитов и слизи.

Для поведения видеосъемки необходимо применение видеокамеры и инвертированный микроскоп с объективом на 100x с совокупным увеличением 1000x, высокой скоростью съемки. Полученные видеоизображения анализируют в разработанной программе «Программа определения частоты биения реснитчатого эпителия при первичной цилиарной дискинезии» (PCD High-Speed Video Microscopy Analysis (PCD HSVMA)), которая была создана в ФГБНУ «МГНЦ» для оптимизации диагностики ПЦД с помощью световой видеомикроскопии (регистрационный номер №2023687245), нормальная частота биения ресничек считалась более 6 Гц. При увеличении микроскопа (x100, x400, x1000), скорость съемки составляла 150 кадров в секунду, время съемки 5 секунд. Полученные видеоизображения анализировали с помощью программы 253]. Программа предназначена для расчета количества активных клеток реснитчатого эпителия и частоты биения ресничек ЧБР (Гц), полученных ex vivo и in vitro (ALI-культуре).

Для проведения трансмиссионной электронной микроскопии материал получают описанным выше методом с помощью браш-биопсии (Биопсия слизистой оболочки носоглотки под контролем эндоскопического исследования/Биопсия трахеи, бронхов при бронхоскопии).

Полученный биоптат для транспортировки первично фиксируется в 2,5% растворе глутарового альдегида на какодилатном буфере (рН 7,2) Материал хранится в холодильнике при температуре +4°C, с последующей транспортировкой допустимый срок -до 2-х недель с момента забора. [81, 82].

- В качестве дополнительного лабораторного метода диагностики и дифференциальной диагностики ПЦД/синдрома Картагенера у мужчин и мальчиков-подростков (в возрасте 15 лет и старше) рекомендовано рассмотреть использование **светооптической микроскопии нативного эякулята (стандартное спермиологическое исследование) (Микроскопическое исследование спермы, Спермограмма)** [83, 84, 85].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: у несовершеннолетних исследование проводят с письменного согласия родителей/законных представителей.

Данное исследование позволяет оценить количественные показатели (объем, концентрация и общее количество сперматозоидов, количество гамет с разной степенью подвижности и неподвижных, количество морфологически нормальных (типичных) сперматозоидов [85].

Существенным фактором при этом является оценка функциональной способности жгутиков сперматозоидов, определяющих их подвижность.

У некоторых пациентов имеются трудности с получением биологического материала.

Забор материала для спермиологического исследования (Микроскопическое исследование спермы, Спермограмма) выполняется путем мастурбации. Рекомендовано сдавать анализ в сроке полового воздержания 3-5 дней. Для ЭМИС строго не регламентировано. Материал собирается в чистые одноразовые пластиковые контейнеры с крышкой. После сдачи образцы термостатируются 20-40 минут для разжижения эякулята при температуре $t=37^{\circ}\text{C}$. Кратность выполнения спермиологического исследования у пациентов с ПЦД/подозрением на ПЦД в большинстве случаев достаточно 1 раза, при необходимости – проведение повторного исследования.

Методика оценки подвижности сперматозоидов:

Хорошо перемешать образец спермы. Взять аликвоту эякулята и поместить на предметное стекло, накрыть покровным стеклом. При увеличении $\times 200$ или $\times 400$ подсчитать 200 сперматозоидов для вычисления доли (%) сперматозоидов различных категорий подвижности. Подвижность каждого сперматозоида оценивается следующим образом: прогрессивно-подвижные (PR, *progressive motility*) – сперматозоиды,двигающиеся активно, либо линейно, либо по кругу большого радиуса, независимо от скорости; непрогрессивно-подвижные (NP, *non-progressive motility*) – все другие виды движений с отсутствием прогрессии, то есть плавающие по кругу небольшого радиуса, жгутик с трудом смещает головку или когда наблюдают только биение жгутика; неподвижные (IM, *immotility*) – отсутствие движения. Повторно взять аликвоту эякулята (предварительно перемешав) и повторить процедуру. Вычислить средние значения и различия между ними для двух аликвот. Определить приемлемость различия (WHO, 2010). Если различие между процентными значениями приемлемо, записать среднее значение. Если различие выше допустимого, приготовить две дополнительные аликвоты спермы и повторить оценку.

Следует отметить, что выявление тотальной и субтотальной астенозооспермии (астенотератозооспермии) и олигоастенотератозооспермии не является обязательным (облигатным) сперматологическим признаком ПЦД, так как они могут быть обусловлены другими причинами. Пациентам с тотальной и субтотальной астенозооспермией (астенотератозооспермией) следует проводить ЭМИС. Для пациентов с ПЦД не характерно

наличие тяжелых форм патозоспермии, связанных с отсутствием или крайне низкой концентрацией сперматозоидов (азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени). Азооспермия, олигоспермия (объем эякулята менее 1,5 мл), а также кислая реакция эякулята ($pH < 7.0$), сниженное количество фруктозы эякулята (маркер секрета семенных пузырьков) характерны для мужчин с муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней алазии семявыносящих протков (CBAVD), но не пациентов с ПЦД/синдромом Картагенера или с обратным расположением внутренних органов. Спермиологическое исследование может быть использовано для дифференциальной диагностики различных заболеваний с поражением органов дыхательной системы, например, у мужчин с бронхоэктазами [86, 87]. Нормативные значения показателей эякулята представлены в Приложении А3.6, классификация спермиологических «диагнозов» - в Приложении А3.7.

- Рекомендовано рассмотреть возможность проведения ЭМИС в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза ПЦД и при сомнительных результатах проведенного обследования (световая микроскопия, высокоскоростной видеомикроскопический анализ (Микроскопическое исследование спермы, Спермограмма)) с целью выявления ультраструктурных изменений аксонемы жгутиков [74, 75, 76, 84, 85, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102].

(УУР – В, УДД – 4)

Комментарий:

Метод ЭМИС доступен только в некоторых крупных научно-исследовательских лабораториях/институтах.

Проведение электронной микроскопии сперматозоидов (электронной микроскопии эякулята) возможно только у взрослых мужчин и мальчиков подростков с 15 лет.

Поражение ресничек мерцательного эпителия и жгутиков сперматозоидов у пациентов с ПЦД могут не совпадать, т.е. иметь разную локализацию поражений, как одинаковую в разных клетках, так и различающуюся, например, только нарушение ультраструктуры и подвижности жгутиков сперматозоидов.

Следует учитывать гетерогенность морфологии сперматозоидов. В связи с этим существенное значение имеет электронно-микроскопическое исследование достаточного количества жгутиков в каждом конкретном образце. Для исследования необходимо не менее 50 жгутиков сперматозоидов.

При ультраструктурных исследованиях жгутиков важным моментом является гомогенность (однотипность) выявленных нарушений в конкретном изучаемом образце.

Однотипные нарушения должны быть выявлены либо тотально во всех изученных ресничках или жгутиках, либо в подавляющем большинстве.

Европейская комиссия по ПЦД при сравнении точности высокоскоростной видеомикроскопии (HSVM) (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей верхних дыхательных путей/патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей трахеи и бронхов)), иммунофлуоресценции (IF) (Иммуноцитохимическое исследование биологического материала) и исследования уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе (Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе) с эталонным тестом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и/или молекулярно-генетического исследования, дает убедительные рекомендации по использованию HSVM, IF и nNO в качестве дополнительных тестов к ТЭМ и/или молекулярно-генетических методов для диагностики ПЦД. Однако ни один дополнительный тест не подходит в качестве отдельного теста для диагностики ПЦД и ни один дополнительный или эталонный тест не подходит для исключения ПЦД.

Установление генетического диагноза поощряется из-за его влияния на ведение пациента. Комиссия подчеркивает, что тесты должны соответствовать минимальным стандартам, и предлагает обследовать пациентов в специализированных центрах, имеющих опыт диагностики ПЦД. При интерпретации результатов следует учитывать вероятность предварительного тестирования, основанную на симптомах. У лиц с клиническими особенностями ПЦД, у которых не обнаружено патогенных вариантов генов, для подтверждения диагноза ПЦД можно использовать ТЭМ [274].

2.4.2 Прочие инструментальные методы

Наряду со специальными диагностическими методами, позволяющими установить диагноз, используют рутинные методы инструментальной и лабораторной диагностики, применяющиеся в пульмонологической и оториноларингологической практике, имеющие важное значение как на этапе первичной диагностики, так и при длительном динамическом наблюдении.

2.4.2.1 Определение функции внешнего дыхания

- Рекомендовано исследовать функцию внешнего дыхания при подозрении на ПЦД и у пациентов с ПЦД с целью определения и динамического контроля легочной функции при отсутствии возрастных или иных противопоказаний:
 - спирометрию (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) - в среднем каждые 3-6 месяцев (при необходимости – дополнительно исследование дыхательных

объемов с применением лекарственных препаратов); - бодиплетизмографию - по показаниям, в среднем – ежегодно, с целью определения и динамического контроля статических легочных объемов и бронхиального сопротивления [56, 58, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *спирометрия не относится к наиболее чувствительным тестам легочной функции при ПЦД, но она является самым доступным методом тестирования в клинической практике [103, 104, 105, 106, 107, 113]; в целом, качественное проведение спирометрии возможно у детей с 5-6 лет, если пациент может сознательно выполнить маневр форсированного выдоха; диагностическая ценность исследования у детей младше 5 лет ниже [108]. Спирометрия позволяет косвенно оценить легочные объемы [105]; по показаниям возможна более точная оценка статических легочных объемов и бронхиального сопротивления с помощью бодиплетизмографии [56, 58, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121]. Наиболее часто у пациентов с ПЦД выявляют обструктивные или сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции (в зависимости от объема и характера поражения бронхиального дерева) [109, 110, 112]. Данные исследования проводятся в соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов, бодиплетизмография.*

Также для оценки легочных объемов и расчета индекса неоднородности вентиляции (LCI - Lung Clearance Index) предлагается использовать тест вымывания инертного газа при множественных выдохах (Multiple-Breath Inert Gas Washout; к примеру, вымывание азота кислородом) (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков); считается, что он с большей чувствительностью, нежели спирометрия, позволяет выявлять поражение мелких дыхательных путей, в том числе у детей дошкольного возраста [56, 58, 122, 123, 124, 125].

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии и/или исследование газового состава крови (исследование уровня кислорода крови, исследование уровня углекислого газа в крови) всем пациентам с подозрением на ПЦД и всем пациентам с диагностированной ПЦД при каждой госпитализации; по показаниям (обострение хронического бронхолегочного процесса, наличие дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии) – чаще [58, 126, 127].

(УУР – С, УДД – 5)

2.4.2.2 Лучевые методы

2.4.2.2.1 Методы визуализации легких

- Рекомендуется селективное проведение рентгенографии органов грудной клетки (Рентгенография легких/Рентгенография легких цифровая) пациентам с подозрением на ПЦД и пациентам с ПЦД с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [128].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: рентгенография легких/Рентгенография легких цифровая может выявить такие признаки, как деформация и усиление легочного рисунка, пневмофиброз, перибронхиальная инфильтрация, консолидация (ателектазы), буллы, выявить проявления бронхиальной обструкции: локальные участки вздутия легочной ткани, увеличение ретростернального пространства, уплощение диафрагмы, а также кифоз, утолщение бронхиальных стенок, слизистые пробки, в некоторых случаях - бронхоэктазы.

Частота определяется индивидуально, в среднем, ежегодно, по показаниям – чаще.

Данный метод может быть недостаточно информативен для точного описания характера изменений в легких, но имеет меньшую лучевую нагрузку. В связи с чем рентгенография может быть полезна для оценки состояния легких при изменении респираторных симптомов.

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости (КТ органов грудной полости) /спиральной компьютерной томографии легких пациентам с подозрением на ПЦД и пациентам с ПЦД с целью определения характера и объема поражения легочной ткани [25, 129].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *В настоящее время компьютерная томография является основным методом диагностики изменений в легких при ПЦД*

Компьютерная томография органов грудной полости/Спиральная компьютерная томография легких) - экспертная методика для детализации изменений. Проводится низкодозная компьютерная томография (НДКТ) – снижение силы тока до 1 мА/кг массы для детей и молодых взрослых весом <50 кг в сочетании с напряжением на трубке 100 кВ. Выполняется на глубине вдоха, при невозможности задержки дыхания, в т.ч., при необходимости – в условиях седации (наркоз – по показаниям).

Частота проведения – в среднем 1 раз в 2 года, при обострении – внеочередное исследование. Функциональная компьютерная томография органов грудной полости (КТ органов грудной полости) /спиральная компьютерная томография легких «на выдохе» для

оценки бронхиальной обструкции при невозможности выполнения исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрии)/бодиплетизмографии.

Примеры результатов лучевой диагностики – в Приложении А3.8

2.4.2.2.2 Методы визуализации околоносовых пазух

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии придаточных пазух носа (конусно-лучевая или мультиспиральная) (Компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани/Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа) при первичной оценке патологического процесса в околоносовых пазухах у пациентов с клиническими признаками ПЦД и при подготовке к каждому ринохирургическому вмешательству [130, 131].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарии: *рентгенография ОНП представляется малоинформативной. КТ ОНП производится в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения в коронарной и сагиттальной проекциях. Детям не следует выполнять КТ ОНП без клинических показаний (с целью динамического наблюдения), т.к. это в значительной мере увеличивает суммарную лучевую нагрузку (в связи с необходимостью периодического выполнения КТ органов грудной клетки). Взрослым КТ ОНП проводится 1 раз в 1-2 года или чаще по показаниям. Помимо КТ-картины хронического риносинусита с полипами или без полипов характерным является аплазия или гипоплазия лобных и клиновидных пазух*

Должны оцениваться: степень нарушения пневматизации околоносовых пазух, наличие полипов носа, послеоперационные костные изменения. Рентгенография ОНП не является информативным методом диагностики хронического риносинусита (ХРС) при ПЦД. Магнитнорезонансная томография (МРТ) околоносовых пазух также не может быть альтернативой КТ, т.к. не позволяет оценить состояние костных структур.

В соответствии с приказом Минздрава России 13 октября 2017 г. № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани, спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа.

2.4.3 Эндоскопическая оценка состояния околоносовых пазух

- Рекомендовано пациентам с подозрением на ПЦД и пациентам с ПЦД проведение эндоскопии носоглотки (Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки) с целью диагностики и динамического контроля воспалительного процесса в ОНП [25, 132, 133].

(УУР – С, УДД –4).

Комментарий: *при динамическом обследовании частота определяется индивидуально.*

2.4.4 Оценка состояния органов репродуктивной системы и репродуктивной функции

Поскольку для первичной цилиарной дискинезии характерно нарушение фертильности, всем взрослым пациентам с ПЦД или с подозрением на ПЦД проводится репродуктологическое обследование: у пациентов мужского пола – урологическое/андрологическое обследование, у пациентов женского пола – гинекологическое обследование, при необходимости выполнение ультразвукового исследования половых органов (Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)), а также эндокринологического и других методов репродуктологического обследования.

- **Всем лицам мужского пола с ПЦД или с подозрением на ПЦД в возрасте старше 15 лет** рекомендовано проведение стандартного спермиологического исследования спермограммы: светооптическое микроскопическое исследования (Микроскопическое исследование спермы/Спермограмма) с целью выявления нарушений подвижности жгутиков сперматозоидов, оценки возможности сохранения фертильности и тактики решения вопроса репродукции в случае нарушений фертильности [128, 134, 135].

(УУР – С, УДД – 4).

Комментарии: *при отсутствии азооспермии/криптозооспермии спермиологическое исследование (спермограмму) также следует выполнять взрослым пациентам с установленным диагнозом ПЦД в процессе динамического наблюдения с частотой, в среднем, 1 раз в год.*

Пациентам с астенозооспермией с астеноатеозооспермией с общей подвижностью сперматозоидов 0-10% (показатель общей подвижности «PR» + «NP») прогрессивно подвижные – progressive motility «PR» и непрогрессивно подвижные – non-progressive motility, NP) и количеством неподвижных сперматозоидов – 90-100% после повторной(ых) спермограммы менее) следует рассмотреть проведение исследования ультраструктуры жгутиков сперматозоидов методом ЭМИС (ТЭМ) (Электронная микроскопия эякулята) (см. подраздел 2.4.2.2), при возможности, молекулярно-генетического исследования на патогенные варианты в генах (см. подраздел 2.5.1), связанных с развитием ПЦД и медико-генетического обследования и консультирования и их супругов.

При выявлении патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ПЦД, супругам может быть рекомендовано молекулярно-генетическое обследование (на носительство мутаций в соответствующих генах) перед планированием деторождения, в том числе с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью рождения здорового потомства.

ВРТ-методы: экстракорпоральное оплодотворение методом ЭКО (экстракорпорального оплодотворения ооцитов)/ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) - инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ).

Медико-генетическое обследование при ПЦД должно включать проведение клинико-генетического обследования (прием и консультация врача-генетика), а также молекулярно-генетического исследования (анализ генов, ответственных за развитие ПЦД). Его необходимо выполнять до планирования беременности или проведения программ ЭКО/ИКСИ.

При необходимости - выполнять другие генетические тесты, репродуктологические исследования.

По результатам лабораторных генетических исследований – необходимо повторное консультирование у врача-генетика.

При выявлении мутаций у пациентов с ПЦД (кроме доминантных форм) следует рекомендовать обследование супруга(и), а также родственников на носительство мутаций, связанных с развитием ПЦД.

В случаях высокого генетического риска супружеским парам может быть рекомендовано преимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания (ПГТ-М) методом высокопроизводительного секвенирования или методом полимеразной цепной реакции или соответствующая пренатальная ДНК-диагностика (Преимплантационная генетическая диагностика эмбриона) [128].

2.4.5 Оценка состояния сердечно-сосудистой системы

- Рекомендовано проведение эхокардиографии и электрокардиографии (регистрация электрокардиограммы, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных) пациентам с подозрением на ПЦД и пациентам с ПЦД с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы [25].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: средняя частота проведения ЭКГ и Эхо-КГ – 1 р/год (представлена в п.5.2).

2.4.6 Исследование слуха и состояния среднего уха

- Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога-оториноларинголога первичный и повторные с проведением тональной аудиометрии (тональной пороговой аудиометрии) всем пациентам с ПЦД и отоскопическими признаками поражения полостей среднего уха, а также при субъективном снижении слуха и/или появлении ушного шума; до и

после курса терапии аминогликозидами, обладающими ототоксичностью; при уже выявленной ранее тугоухости [25, 32, 128, 136].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: При ПЦД можно ожидать развитие кондуктивной тугоухости в связи с наличием хронического экссудативного среднего отита с прогрессирующими адгезивными и ретракционными изменениями, обычно рефрактерными к консервативному и хирургическому лечению, особенно в детском возрасте.

Необходимо иметь настороженность в отношении развития сенсоневральной (или смешанной при наличии изначально кондуктивной тугоухости) у пациентов, получающих ототоксические препараты (прежде всего, противомикробные препараты системного действия группы аминогликозидов по поводу резистентной грамотрицательной инфекции). Для детей младше 4-7 лет (в зависимости от способности к кооперации во время субъективного исследования слуха) альтернативными объективными методами являются регистрация вызванной отоакустической эмиссии (в случае отсутствия поражения среднего уха) и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест.

- Рекомендуется проведение акустической импедансометрии (тимпанометрии) пациентам с ПЦД с целью подтверждения и документации наличия экссудата в барабанной полости. [25, 32, 136].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом регистрируется тимпанограмма типа «В» (по Jerger). Согласно ряду данных, возможно ожидать улучшение показателей акустической импедансометрии в возрасте после 12-13 лет.

После устранения экссудата из барабанной полости могут регистрироваться тимпанограммы типов «D» и «E» в связи с рубцовыми изменениями барабанной перепонки [137].

Исследование может проводиться в процессе динамического наблюдения, частота определяется индивидуально.

2.4.7 Трахеобронхоскопия вне первичной диагностики

- Рекомендуется рассмотреть проведение трахеобронхоскопии/видеотрахеобронхоскопии с лечебной целью пациентам с ПЦД при клиническом ухудшении и/или при невозможности получения мокроты для микробиологического исследования [138, 139, 140, 141].

(УУР – С, УДД – 4)

Комментарий: наркоз/седация по показаниям

Трахеобронхоскопия/видеотрахеобронхоскопия пациентам ПЦД не проводится рутинно. Описано частое повышение температуры тела после исследования у данной категории пациентов, кроме того, при ПЦД, вследствие дефекта мукоцилиарного клиренса, нарушен механизм самоочистки остаточной жидкости после проведения трахеобронхоскопии/видеотрахеобронхоскопии.

2.4.8 Ультразвуковое исследование

- Рекомендовано селективное проведение ультразвукового исследования почек пациентам с клиническими признаками ПЦД с целью диагностики наличия поликистозных изменений в почках [48, 252]

(УУР – С, УДД – 4)

2.5 Иные диагностические методы

2.5.1 Молекулярно-генетическое исследование

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования пациентам с подозрением на ПЦД с целью верификации диагноза и установления конкретной генетической формы [3, 128].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий:

Генотипирование – диагностически значимым считают выявление биаллельной мутации (гомозиготной или компаунд-гетерозиготной).

К настоящему моменту наличие генетических вариантов (мутаций) генов, ответственных за развитие ПЦД, выявлено лишь у 50-75% пациентов с ПЦД. На сегодняшний день отсутствуют исследования, указывающие на возможность использования генетического обследования для установления диагноза. Вместе с тем, при наличии технических возможностей, проведение генотипирования целесообразно всем пациентам с ПЦД.

Генетическое тестирование идентифицирует ген и его генетический вариант примерно в ~ 65% случаев [3, 142].

*Диагноз конкретной генетической формы первичной цилиарной дискинезии устанавливается у пробанда с вышеуказанными клиническими характеристиками и дуаллельными патогенными вариантами (или гетерозиготным патогенным вариантом в *FOXJ1*, или гемизиготным патогенным вариантом в *PIH1D3* или *OFD1* у мужчин), идентифицированными в одном из генов, перечисленных в Приложении А3.3.*

Подходы к молекулярному тестированию могут включать:

- *целевой анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (актуально в первую очередь для лиц определенной этнической принадлежности (Приложение А3.4));*
- *целевое тестирование определенного гена;*

Однако в силу генетической гетерогенности предпочтительным является алгоритм:

- 1. Комплексное геномное тестирование (секвенирование экзома, реже - секвенирование генома).*
- 2. Анализ протяженных изменений в генах (делеций / дупликаций), поскольку простое секвенирование не идентифицирует такой тип изменений.*

Мультигенная панель, созданная для определённых популяций, с наибольшей вероятностью идентифицирует генетическую причину заболевания. Однако требуется создание мультигенной панели для РФ, в настоящее время она не может применяться в виду отсутствия знаний о характерных для РФ генах и их вариантах.

Резюме консенсуса Рабочей группы по опубликованным данным о генетическом тестировании в диагностике первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) адаптировано из [3].

1. Генетическое тестирование для подтверждения диагноза может быть выполнено у лиц с ПЦД, диагностированных другими способами (например, ВСВМ и ТЭМ.), или у лиц с явными клиническими признаками на ПЦД (типичные клинические данные, низкий pNO) и при отсутствии других исследований, таких как как ВСВМ и ТЭМ. Отрицательный генетический тест не исключает ПЦД.

2. Генетическое тестирование также может быть выполнено для верификации диагноза и установления конкретной генетической формы у пациентов с явными клиническими признаками ПЦД и у которых ВСВМ и ТЭМ не подтвердили диагноз, как это может быть в случае пациентов с мутациями генов DNAH11, CCNO, MCIDAS или RSPH.

3. Генетическое тестирование и интерпретация результатов должны соответствовать национальным и международным рекомендациям [3, 25]

4. Анализ сегрегации аллелей в семье (особенно у обоих родителей) важен для подтверждения генотипа у пробандов (для различения гомозиготности и гемизиготности, а также сложной гетерозиготности и сложного аллеля).

5. Генетическое тестирование пациентов и их родственников может быть необходимо для генетического консультирования и планирования деторождения.

6. В будущем генетическое тестирование может быть важным для лечения пациентов с учетом генотипа

Примечание: ВСВМ -анализ с помощью высокоскоростной видеомикроскопии; ТЭМ-трансмиссионная электронная микроскопия; nNO- назальный оксид азота.

2.5.2 Консультации специалистов

• Рекомендуется при диагностике и ведении пациентов с ПЦД использовать мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей (услуги указаны в комментарии) [68,128].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *диагностику и ведение/наблюдение пациентов с ПЦД осуществляет врач-пульмонолог (и/или, в детской практике, врач-педиатр, во взрослой – врач-терапевт), иногда – врач-инфекционист а также врач-генетик, врач-оториноларинголог (прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога, врача-педиатра, врача-терапевта, врача-инфекциониста, бврача-генетика, врача-оториноларинголога первичный и повторные) (динамическое наблюдение за течением хронического экссудативного среднего отита и хронического риносинусита, внеплановая консультация при остром среднем отите, возникновении отореи, гнойном обострении хронического риносинусита), врач - сурдолог-оториноларинголог (прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога-оториноларинголога) – при необходимости контроля слуховой функции у пациентов с хроническим экссудативным средним отитом и получающих препараты, обладающие ототоксичностью врач по лечебной физкультуре (или врач по медицинской реабилитации, или врач–физиотерапевт (прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре, врача по медицинской реабилитации, врача–физиотерапевта первичный и повторные) или специалист с высшим (немедицинским) образованием (инструктор–методист по лечебной физкультуре; или специалист со средним профессиональным (медицинским) образованием (инструктор по лечебной физкультуре, медицинская сестра по массажу, медицинская сестра по физиотерапии) - для обучения ингаляционной терапии, кинезитерапии, дыхательными тренажерами, прием (осмотр, консультация) врача–кардиолога (врача- детского кардиолога) первичный и повторные при наличии синдрома Картагенера и/или легочной гипертензии (легочного сердца), прием (осмотр, консультация) врача-клинического фармаколога первичный и повторные для решения сложных вопросов по терапии и предотвращению/лечению нежелательных явлений лекарственной терапии, прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный и повторные при диагностике и терапии легочного микобактериоза, прием (осмотр, консультация) врача-*

хирурга/врача-детского хирурга/врача-торакального хирурга первичный и повторные, в т.ч., со специализацией по трансплантологии, и др. по клинической необходимости. Пациентам мужского пола в возрасте с 15 лет – прием (осмотр, консультация) врача-уролога/врача - детского уролога-андролога первичные и повторные для оценки состояния репродуктивной системы и определения тактики дальнейшего наблюдения Пациенткам женского пола показаны приемы (осмотры, консультации) врача- акушера-гинеколога первичные и повторные в декретированные сроки и при планировании и ведении беременности. Консультирование врачами-специалистами в процессе динамического наблюдения осуществляется по мере необходимости.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Подход к терапии пациента с ПЦД должен быть мультидисциплинарным в связи с полиорганностью поражений. Специфических методов лечения ПЦД в настоящее время не существует. Следует соблюдать общие принципы очистки дыхательных путей и антибиотикотерапии, используемые при муковисцидозе (МВ) или бронхоэктазах без МВ [25].

Основными целями терапии являются

- *максимально возможное предупреждение прогрессирования и/или развития бронхоэктазов*
- *восстановление / сохранение нормальной легочной функции,*
- *восстановление / сохранение носового дыхания и слуха.*
- *обеспечение максимально высокого качества жизни пациента;*
- *предупреждение и лечение обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, верхних дыхательных путях и среднем ухе;*
- *предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;*
- *терапия хронического среднего отита;*
- *обеспечение профилактики осложнений;*
- *лечение осложнений*

Обострение хронического бронхолегочного процесса при ПЦД диагностируется при наличии 3 и более признаков [143]:

- усиление кашля;
- изменение объема и/или цвета мокроты;
- усиление одышки (по ощущениям пациента или законных представителей);
- решение начать/изменить лечение противомикробными препаратами из-за предполагаемых легочных симптомов;
- недомогание, слабость, ощущение усталости или вялость;
- появление или усиление кровохарканья;
- повышение температуры $>38^{\circ}\text{C}$

Основные составляющие лечения:

- *Дренаживание бронхиального дерева и кинезитерапия;*
- *Противомикробная терапия;*
- *Муколитическая терапия;*
- *Противовоспалительная терапия;*
- *Мероприятия, направленные на предупреждение и лечение обострения инфекционно-воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) для уменьшения степени нисходящей контаминации бронхолегочной системы;*
- *Терапия хронического среднего отита*
- *Терапия осложнений*
- *Индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса.*

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Муколитическая терапия

- Рекомендовано всем пациентам с ПЦД (за исключением имеющих медицинские противопоказания) проведение активной муколитической терапии с целью уменьшения вязкости мокроты и облегчения ее эвакуации [144, 254].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: *выбор лекарственных средств определяется индивидуально.*

Выбор пути введения: предпочтение отдается ингаляционному введению.

Оценка эффективности лечения: клинически (оценка суточного количества мокроты, изменений ее консистенции, оценка степени дыхательной недостаточности).

Оценка безопасности лечения: клинически (специальных стандартизованных методик оценки безопасности этих лекарственных средств не существует).

Дополнительные замечания: все способы разжижения мокроты необходимо комбинировать с удалением ее из дыхательных путей, используя методы кинезитерапии. Перед сеансом кинезитерапии желательно, а при наличии бронхообструкции – обязательно, перед муколитическим препаратом - провести ингаляцию препаратом с бронхолитическим эффектом из групп: селективные бета2-адреномиметики или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами или антихолинергические средства либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

В клинической практике для муколитической терапии используются:

3% или 6 % или 7% гипертонический раствор натрия хлорида** с 0,01% и 0,1% натрием гиалуронатом[145](зарегистрирован как медицинское изделие - раствор для ингаляционной терапии с органическими веществами) применяется ингаляционно через небулайзер по 5 мл 2 раза в день, улучшает клиренс дыхательных путей и является базисной муколитической терапией с быстрым муколитическим эффектом. Может применяться 3% гипертонический раствор натрия хлорида**, особенно у детей младшего возраста, у пациентов старшего поколения и для назального душа [144].

- Рекомендовано рассмотреть для отдельных пациентов с ПЦД с частыми рецидивами или длительными респираторными обострениями ингаляционное применение #дорназы альфа** с муколитической целью [25, 109, 128, 133, 140, 146].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: имеются отдельные работы, в которых показана эффективность ингаляционного применения #дорназы альфа**[147]. Дозировки аналогичны назначаемым пациентам с кистозным фиброзом (муковисцидозом). Длительность терапии определяется индивидуально.

- Ацетилцистеин** не рекомендован пациентам с ПЦД для применения с муколитической целью в связи с отсутствием доказательств эффективности. Рекомендован только при использовании аминогликозидов для профилактики снижения слуха [109, 133, 140].

(УУР – С, УДД – 5)

3.1.2 Бронхолитическая терапия

- Рекомендовано назначение ингаляционной бронхолитической терапии пациентам с ПЦД при наличии обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкции с целью улучшения эвакуации мокроты, перед применением ингаляцией противомикробных препаратов системного действия, гипертонического раствора натрия хлорида**, перед кинезитерапией [140, 148].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: противопоказанием является индивидуальная непереносимость.

Пациентам с ПЦД в качестве бронхолитической терапии назначают препарат с бронхолитическим эффектом из групп: селективные бета₂-адреномиметики или адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами или антихолинергические средства либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям в режиме «по требованию»

Используется селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с антихолинергическими средствами (R03BB) (R03BB) (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид** (противопоказан детям до 18 лет по показанию хронический бронхит)) либо другой препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям.

Использование дозированных аэрозольных ингаляторов обязательно со спейсером, при назначении ингаляционных бронхолитиков (препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) (селективный бета-2-адреномиметик сальбутамол** в монотерапии или в сочетании с антихолинергическими средствами (R03BB) (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид** (противопоказан детям до 18 лет по показанию хронический бронхит)) либо другого препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей по индивидуальным показаниям) пациентам с тяжелой бронхообструкцией ($ОФВ_1 < 30\%$ от должного) ингаляции должны проводиться при помощи небулайзера.

Выбор пути введения препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей: предпочтение отдается ингаляционному пути введения.

Оценка эффективности лечения: клинически (симптомы бронхообструкции) и по данным спирометрии.

Оценка безопасности лечения: клинически и по результатам объективного осмотра (частота сердечных сокращений, сердечный ритм).

применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

- Пациентов с ПЦД в сочетании с ХОБЛ или астмой рекомендовано лечить согласно соответствующим рекомендациям. Документирование обратимой обструкции воздушного потока должно выполняться с использованием соответствующих возрасту методик [109, 140].
(УУР – С, УДД – 5)

3.1.3 Консервативное лечение риносинусита и отита

- Рекомендуется проведение терапии хронического риносинусита назальных полипов согласно соответствующим клиническим рекомендациям с целью достижения оптимального результата лечения [128].
(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: *в том числе, могут быть назначены промывания носовых ходов солевыми растворами, противомикробная терапия при обострениях, кортикостероиды (R01AD) (для интраназального применения) при назальном полипозе). Алгоритм первичной оценки и лечения риносинусита у пациентов с ПЦД – в Приложении Б.*

- Рекомендуется пациентам с ПЦД промывание полости носа гипертоническим (3%, 6%) и изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида**, применение назального душа с целью очистки носовых ходов [25, 140].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: *Ирригационная терапия оказывает положительное влияние при назальных симптомах (заложенность носа, постоянное выделение слизи).*

- Рекомендуется лечение экссудативного среднего отита у пациентов с ПЦД в соответствии с клиническими рекомендациями «Острый средний отит» [128]

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: *применяется консервативное лечение, в т.ч., антимикробная терапия по показаниям.*

3.1.4 Антимикробная терапия

3.1.4.1 Общие вопросы антимикробной терапии у пациентов с ПЦД

Согласно консенсусу экспертов, данные, полученные при микробиологических и клинических исследованиях с участием пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) можно экстраполировать на пациентов с ПЦД [28].

- При обострении хронического бронхолегочного процесса всем пациентам ПЦД рекомендована системная антимикробная терапия (АМТ), с целью сокращения продолжительности симптомов и повышения эффективности лечения [25, 28, 140].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: антимикробная терапия проводится пациентам с ПЦД с обострением хронического бронхолегочного процесса (включая обострения на фоне острой респираторной инфекции). Также антимикробная терапия проводится в случаях, если выявляются новые высокопатогенные возбудители респираторной инфекции при плановом микробиологическом исследовании (см. табл. 3,4,5) [128, 148, 149, 150].

- **Противопоказания:** определяются индивидуально и зависят от индивидуальной непереносимости (в том числе аллергии), характера сопутствующих заболеваний (главным образом заболевания печени и почек) и возраста пациента.
- **Выбор лекарственных средств** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; чувствительностью возбудителя (*in vitro*) к данному ПМП; фазой заболевания (обострения – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); эффективностью терапии предшествующего обострения легочной инфекции
- **Комбинированная АМТ** При назначении АМТ и необходимости применения нескольких препаратов - следует использовать комбинации ЛС с различным механизмом действия (например, бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины/Другие бета-лактамы антибактериальные препараты в комбинации с аминогликозидами). При выделении в мокроте пациента одновременно двух микроорганизмов выбор АМТ зависит от свойств более резистентного возбудителя.
- **Выбор пути введения** определяется: видом возбудителя, выявленного у пациента; фазой заболевания (обострение – ремиссия); продолжительностью инфекционного процесса (хроническая инфекция – впервые выявленный возбудитель); местом оказания медицинской помощи (амбулаторная – стационарная); эффективностью предшествующей антибактериальной терапии. Одновременно назначать препараты для ингаляционного и внутривенного путей введения одной фармакологической группы не следует. Возможно назначение ингаляционной и внутривенной АМТ одновременно по решению консилиума специалистов и с учетом фармакологической группы препаратов.
- **При частых обострениях инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе** следует увеличивать продолжительность курсов антибактериальной терапии до 3 недель и более, использовать внутривенный способ введения и /или сокращать интервалы между курсами и/или рассмотреть, в зависимости от возбудителя, в индивидуальном порядке между курсами в/в терапии применение ципрофлоксацина** в таблетках. Ципрофлоксацин** может применяться также при каждой острой

респираторной инфекции и обострении бронхолегочного процесса легкой степени) [25, 151, 152]. У детей с ПЦД назначать #ципрофлоксацин** по решению врачебной комиссии в случае отсутствия альтернативного ПМП (дозы – см. табл.4).

- **Оценка эффективности АМТ:** клинически (лихорадка, респираторные симптомы), по данным лабораторных методов обследования (лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка, по показаниям - прокальцитонина (исследование уровня прокальцитонина в крови)) и по данным микробиологического исследования (эрадикация возбудителя, персистенция, суперинфекция, снижение выделения возбудителя $<10^4$ колониеобразующих единиц или отрицательный результат посева и т.д.).
- **Оценка безопасности лечения:** зависит от применяемого лекарственного средства (ЛС) и проводится с учетом возможных нежелательных явлений

Дополнительные замечания:

1. **Применение ПМП внутрь** используется для терапии обострений ПЦД в домашних условиях или для профилактического лечения пациентов, хронически инфицированных *P. aeruginosa*, *B.cerecia*, *MRSA*, *HTMB*.

2. **Внутривенное введение ПМП**

Применение ПМП внутривенно показано:

- при тяжелых обострениях (лечение в условиях медицинской организации) (одним, а при необходимости - двумя препаратами в соответствии с результатами микробиологического исследования);
- в тех случаях, когда применение ПМП внутрь и ингаляционно оказалось неэффективным;
- для плановой терапии пациентов, инфицированных *P. aeruginosa*, *MRSA*, нетуберкулезных микобактерий (см табл.3 и Приложение А3.9).
- при ухудшении течения заболевания и появлении новых симптомов у пациентов, получающих ПМП внутрь.

Внутривенное введение ПМП начинается в стационаре с курсом лечения до 14 и более дней. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека

при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг». Лечение может проводиться в стационаре и в амбулаторных условиях.

Организация внутривенной терапии в амбулаторных условиях способствует повышению комплаентности, профилактике обострений. Пребывание в больницеотягощается риском перекрестного и суперинфицирования резистентными к антибиотикам штаммами микроорганизмов, стрессом, пропуском школьных занятий. Кроме того, пребывание пациента в стационаре значительно дороже, чем амбулаторное лечение. Катетеризация вен давно стала рутинной медицинской процедурой в мире для обеспечения различных видов внутривенной терапии. Проведение внутривенной терапии через периферический венозный катетер (катетер периферический) или порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***) является практически безопасным, если соблюдаются основные условия: метод должен стать постоянным и привычным в практике, должен быть обеспечен безупречный уход за катетером. Катетер устанавливается в условиях дневного стационара или выездной бригадой на дому.

3. Применение ПМП в виде ингаляций через небулайзер:

- может проводиться как в стационаре, так и в домашних условиях;
- для решения вопроса о назначении ингаляционной терапии следует провести спирометрию до первой ингаляции ПМП и через несколько минут после ингаляции (для выявления возможного бронхоспазма (при отсутствии возрастных и/или иных противопоказаний)) (см. раздел «Бронхолитическая терапия») - перед ингаляцией ПМП необходимо провести ингаляцию препарата для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (группа АТХ R03) (бронхолитика):). селективные бета2-адреномиметики, например, сальбутамол** 2,5 мг через небулайзер (или дозированный аэрозольный ингалятор по 200 – 400 мкг с использованием спейсера) за 15-30 минут до ингаляции антибиотика в монотерапии или в сочетании с антихолинэргическими средствами (R03BB) (ипратропия бромид**) или фиксированная комбинация фенотерол+ипратропия бромид** или препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид**)(по Инструкции – противопоказан пациентам до 18 лет, за

исключением бронхиальной астмы)) или другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, муколитических препаратов, а также дренаж;

- при ингаляции ПМП в домашних условиях желательно использовать небулайзер, оснащенный фильтром для выдыхаемого воздуха;

- при ингаляции ПМП предпочтительнее применять мундштук, по сравнению с маской. Следует рекомендовать пациентам переходить на применение мундштука в максимально ранние сроки, как правило, с 3-х летнего возраста [153]. Вдыхание препарата лучше осуществлять через рот, применение носовых зажимов во время ингаляции увеличивает эффективность лечения;

- при проведении ингаляций в условиях медицинской организации и амбулаторно пациенты с ПЦД, должны пользоваться индивидуальным небулайзером с возможностью замены каждые 3 месяца комплекта распылителя и трубки воздуховода и фильтра;

- ингаляционная система с низкотоочным компрессором (уровень потока сжатого воздуха до 6 л/мин), с производительностью 0,15мл-0,25мл/мин, снабженная системой контроля инспираторного потока и системой клапанов вдоха и выдоха, позволяющей сократить потери медикамента в окружающую среду, обеспечивающий максимальную эффективность терапии, приспособленный к химической и термической дезинфекции и к автоклавированию;

- для введения медикамента в ОНП применяется ингаляционная система с функцией пульсирующей подачи аэрозоля;

- в качестве мобильного устройства возможно использование мэш-небулайзера - ингаляционного прибора, состоящего из блока управления и аэрозольного модуля, включающего в себя резервуар для медикамента, аэрозольную головку, спейсер\накопитель, оснащенный системой клапанов вдоха и выдоха и мундштуком. Скорость распыления в диапазоне 0,3-0,7 мл\мин, а нераспыляемым (остаточным) объемом не более 0,5 мл. Все части аэрозольного модуля должны подлежать термической дезинфекции. Для пациента с ПЦД важно производить замену компонентов мэш-небулайзера каждые 3 месяца.

4. Профилактические курсы АМТ

- У пациентов с частыми обострениями и снижением функции легких следует рассмотреть возможность проведения регулярной 1 раз в квартал внутривенной терапии. Однако контролируемых испытаний этого подхода при ПЦД не проводилось.

- Профилактические пероральные противомикробные препараты системного действия не следует назначать всем пациентам с ПЦД, но их необходимо рассмотреть, если требуются частые повторные курсы пероральных ПМП при обострении заболевания и при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, для увеличения продолжительности жизни пациентов [25, 26, 28, 154, 155, 156].

- Следует помнить, что проведение профилактических курсов антимикробной терапии практически не сказывается на устойчивости штаммов микроорганизмов только при своевременной смене применяемых препаратов.

- Системная АБТ рекомендована пациентам с ПЦД при обострении хронического синусита в случае отсутствия эффекта от местного лечения (ирригационная терапия, кортикостероиды (R01AD) и др.) с терапевтической целью. Выбор АБ и принципы АБТ соответствуют таковым при лечении синусита в общей популяции [148].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: при необходимости применения небулайзера для введения медикамента в ОНП применяется небулайзер с универсальной ингаляционной системой функции пульсирующей подачи аэрозоля;

- До начала АМТ у всех пациентов необходимо получить респираторный образец (для детей 6 лет и старше и взрослых – мокроту или БАЛ) для микробиологического (культурального) исследования с целью дальнейшей коррекции АМТ с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к ПМП [25, 28, 141].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендовано при отсутствии результатов микробиологического исследования пациентам с ПЦД стартовую АМТ назначать эмпирически, но при выборе АБ целесообразно учитывать анамнез (практику лечения предыдущих обострений) и результаты предшествующего микробиологического (культурального) исследования респираторного образца с целью повышения эффективности лечения [25, 26, 141].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: наиболее частыми возбудителями обострения ПЦД являются нетипируемая *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (в том числе MRSA), *P. aeruginosa*. У детей раннего возраста в структуре возбудителей преобладают *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*. Среди взрослых и подростков, напротив, чаще выявляются *P. aeruginosa* и другие НФГОБ, например, *B. ceratonia complex*, *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.*[157]. В настоящее время данные о роли *S. maltophilia* противоречивы [28].

Для грамотрицательной микрофлоры (в т.ч., *P. aeruginosa*), MRSA, нетуберкулезных микобактерий или при их хроническом высеве значение имеет любое количество колоний, определенное по результатам микробиологического исследования.

Для эмпирической АМТ обострения хронического бронхолегочного процесса при ПЦД в случае отсутствия недавних результатов микробиологического (культурального) исследования респираторного образца в большинстве случаев следует использовать пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины), в том числе комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (ингибиторозащитные), цефалоспорины второго поколения, цефалоспорины третьего поколения, цефалоспорины четвертого поколения, доксициклин** (взрослые и дети ≥ 8 лет), левофлоксацин** (взрослые), при необходимости, по жизненным показаниям - #левофлоксацин** - детям [158,159] – табл. 2 и 3.

Стартовый режим АМТ должен быть скорректирован при наличии результатов недавнего микробиологического исследования респираторного образца: например, в случае выявления *S.aureus* или *P.aeruginosa* назначаются препараты, активные в отношении данных возбудителей – табл. 3,4.

Препараты в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры назначают в максимально допустимых (для данного возраста) дозах и используют парентерально или внутрь (в зависимости от состояния пациента), также используется ступенчатый метод введения. При высеве *P.aeruginosa* терапия проводится аналогично протоколам лечения больных муковисцидозом.

Следует использовать модифицированные критерии Лидса при установлении диагноза хронической инфекции легких, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [26].

Согласно консенсусу «BEAT-PCD» (Better Experimental Approaches to Treat PCD) [28]:

- при наличии высева *P. aeruginosa* назначают антибактериальную терапию независимо от симптомов и результатов микроскопии;
- антимикробную терапию при высеве *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (MSSA) назначают, если у пациента есть симптомы, свидетельствующие об обострении хронической инфекции;
- при высеве метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) и/или *B. cereus* complex антимикробная терапия назначается независимо от симптомов и результатов микроскопии;
- необходимо отделять пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* в амбулаторных и стационарных условиях;

- *диагноз хронической инфекции легких, вызванной НТМ, необходимо устанавливать на основании*

1) легочных симптомов;

2) узловых или полостных процессов на рентгенограмме грудной клетки и/или бронхоэктазов;

3) положительных результатов посева, по крайней мере, из двух отдельных проб секрета из дыхательных путей или положительного посева образцов по крайней мере одной промывки или лаважа бронхов или на основании результата патолого-анатомического (гистологического) исследования – обнаружение микобактерий в материале трансбронхиальной биопсии или биопсии легкого вместе с положительным высевом НТМ;

- При нетяжелом обострении у пациентов с ПЦД (не требуется госпитализация) рекомендуется назначать ПМП (пероральные); при тяжелом обострении, неэффективности стартовой пероральной АМТ, наличии сопутствующих заболеваний/состояний, нарушающих всасывание в ЖКТ, лечение следует начинать с ПМП (в/в лекарственных форм); в дальнейшем возможен переход на пероральный прием того же ПМП или близкого по спектру активности и механизму действия препарата до завершения полного курса АМТ [25, 141, 160].

(УУР – А, УДД – 1)

Комментарий: *комбинированная АБТ, использование разных путей доставки препаратов (например, в/в и ингаляционный) не имеют доказанных преимуществ перед монотерапией; назначение комбинаций АБ (например, в случае выявления поли-и экстремально резистентных грам (-) возбудителей) должно определяться консилиумом специалистов и учитывать потенциальный синергизм в отношении выделенного возбудителя, фармакокинетические взаимодействия препаратов.*

Высокие дозы ПМП (пероральных) следует назначать при первых признаках ухудшения респираторных симптомов или ухудшения функции легких. Если отсутствует улучшение со стороны респираторных симптомов на пероральные ПМП, следует назначить внутривенную терапию [109, 133, 141].

- Рекомендованная длительность АМТ при обострении у пациентов с ПЦД в случае выявления *P. aeruginosa* – в среднем 14 дней, в остальных случаях продолжительность приема АБ может быть сокращена до 10 дней (нетяжелое обострение, быстрый клинический эффект при назначении АБ) При тяжелом обострении, осложнениях, неэффективности стартовой АМТ и др. может быть

увеличена до 21 дня с целью эффективной эрадикации причиннозначимого возбудителя [25, 141, 148].

(УУР – С, УДД – 5)

Таблица 3. Рекомендации по АБТ обострений хронической инфекции при ПЦД [25, 149, 151,161]

Возбудитель	Нетяжелое обострение (предпочтительно амбулаторное лечение)	Тяжелое обострение (лечение в стационаре)
Начальная эмпирическая терапия ¹	Амоксициллин**, Амоксициллин+Клавулановая кислота** Цефуроксим** Доксициклин** ² Левифлоксацин** ³	Ампициллин**, Амоксициллин+Клавулановая кислота** Ампициллин+[Сульбактам]** Цефотаксим** Цефтриаксон** Цефтаролина фосамил** Цефепим** Левифлоксацин** ³
Этиотропная терапия		
<i>H. influenzae</i> Ампициллин-Ч Ампициллин-Р	Амоксициллин** Амоксициллин+Клавулановая кислота** Доксициклин** ² Цефиксим** Ципрофлоксацин** ³ Левифлоксацин** ³	Ампициллин** Амоксициллин+Клавулановая ки слота** Ампициллин+[Сульбактам]** Цефотаксим** Цефтриаксон** Цефтаролина фосамил** Ципрофлоксацин** ³ Левифлоксацин** ³
<i>S. pneumoniae</i> Пенициллин-Ч Пенициллин-Р	Амоксициллин** Азитромицин** ⁴ Кларитромицин** ⁴ Амоксициллин** (высокая доза) Линезолид** Левифлоксацин** ³ Моксифлоксацин** ³	Ампициллин** Цефтаролина фосамил** Цефотаксим** Цефтриаксон** Линезолид** Левифлоксацин** ³ Моксифлоксацин** ³
<i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин+Клавулановая кислота** Цефиксим** Азитромицин** Кларитромицин** Ципрофлоксацин** ³ Левифлоксацин** ³ Моксифлоксацин** ³	Амоксициллин+Клавулановая кислота** Ампициллин+[Сульбактам]** Цефотаксим** Цефтриаксон** Ципрофлоксацин** ³ Левифлоксацин** ³ Моксифлоксацин** ³
<i>S. aureus</i> MSSA	Амоксициллин+Клавулановая	Оксациллин**

<p><i>MRSA</i> ¶</p>	<p><i>кислота</i>** <i>Клиндамицин</i>** <i>#Цефалексин</i>** [255, 256.] <i>Левифлоксацин</i>**³ <i>Моксифлоксацин</i>**³ <i>Цефуроксим</i>**</p> <p><i>Линезолид</i>** <i>Ко-тримоксазол</i> <i>[Сульфаметоксазол+</i> <i>Триметоприм]</i>**</p>	<p><i>Цефазолин</i>** <i>Линезолид</i>**</p> <p><i>Линезолид</i>** <i>Цефтаролина фосамил</i>** <i>Ванкомицин</i>** <i>#Телаванцин</i>** (<i>противопоказан</i> <i>детям до 18 лет</i>) [276, 277]</p>
<p><i>P. aeruginosa</i></p>	<p><i>Ципрофлоксацин</i>**³ <i>#Тобрамицин</i>** (<i>ингаляционно</i>) <i>Колистиметат натрия</i> (<i>ингаляционно</i>)</p>	<p><i>Цефтазидим</i>** <i>Цефепим</i>** <i>Пиперациллин</i>+ [<i>Тазобактам</i>] <i>Меропенем</i>** <i>Имипенем</i>** <i>Дорипенем</i>** (<i>противопоказан</i> <i>детям до 18 лет</i>) <i>Биапенем</i>** (<i>противопоказан</i> <i>детям до 18 лет</i>) <i>Цефтазидим</i>+ [<i>Авибактам</i>]** <i>Цефталозан</i>+ [<i>Тазобактам</i>]** +/- <i>Амикацин</i>**⁵ <i>#Тобрамицин</i>**⁵ [178] <i>Фосфомицин</i>** <i>Азтреонам</i> <i>Полимиксин В</i>** <i>Колистиметат натрия</i></p>
<p><i>Enterobacterales</i> <i>БЛРС (-)</i></p> <p><i>БЛРС (+)</i> <i>Карбапенемаза (-)</i></p>	<p><i>Цефиксим</i>** <i>Ципрофлоксацин</i>**³ <i>Левифлоксацин</i>**³ <i>Моксифлоксацин</i>**³</p> <p><i>Эртапенем</i>**</p>	<p><i>Цефотаксим</i>** <i>Цефтриаксон</i>** <i>Цефепим</i>** <i>Ципрофлоксацин</i>**³ <i>Левифлоксацин</i>**³ <i>Моксифлоксацин</i>**³</p> <p><i>Меропенем</i>** <i>Имипенем</i>** <i>Дорипенем</i> (<i>противопоказан</i> <i>детям до 18 лет</i>) <i>Цефтазидим</i>+ [<i>Авибактам</i>]**</p>

Карбапенемаза (+)	Цефтазидим+[Авибактам]** +/- Азтреонам Тигециклин** (высокая доза)	Пиперациллин+[Тазобактам] ⁶ Цефепим+[Сульбактам]** ⁶ Цефтазидим+[Авибактам]** +/- Азтреонам Тигециклин** (высокая доза) Полимиксин В** +/- фосфомицин** Колистиметат натрия +/- фосфомицин**
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол** Тигециклин** Миноциклин (противопоказан детям до 8 лет) Левифлоксацин**	Комбинация 2-х из нижеперечисленных препаратов: Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]* * Тигециклин** Левифлоксацин** Цефтазидим+[Авибактам]**
<i>Achromobacter spp.</i> ⁷	Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** Колистиметат натрия (ингаляционно) Цефтазидим**	Комбинация 2-х или 3-х из нижеперечисленных препаратов (не назначать > 1 препарата групп «Бета-лактамы»/ «Другие бета- лактамы»): Пиперациллин+[Тазобактам] Меропенем** Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]* * Цефтазидим** Цефепим** Тигециклин** Полимиксин В** Колистиметат натрия Левифлоксацин**
<i>V. seracina complex</i>	Ко-тримоксазол** Доксициклин** Миноциклин (противопоказан детям до 8 лет) Цефтазидим** Меропенем** Дорипенем (противопоказан детям до 18 лет) Цефтазидим+[Авибактам]**	Ко-тримоксазол** Цефтазидим** Меропенем** Дорипенем (противопоказан детям до 18 лет) Цефтазидим+[Авибактам]**

Примечание:

¹ Помимо клинической тяжести выбор стартовой АМТ определяется результатами культурального исследования респираторных образцов (мокрота, БАЛ и др.: микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и

факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам), локальными данными чувствительности ключевых возбудителей к ПМП и предшествующим ответом на АМТ; необходима консультация клинического фармаколога, если в анамнезе имеется гиперчувствительность к ПМП или серьезные НЛР при назначении ПМП, а также высокий риск значимых лекарственных взаимодействий.

² Доксциклин** применяется только у взрослых и детей ≥ 8 лет; необходимо учитывать, что в России повсеместно отмечается высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к доксициклину**.

³ Ципрофлоксацин**, левофлоксацин** /моксифлоксацин** – лицам 18 лет и старше, детям – по жизненным показаниям (#ципрофлоксацин**, #левофлоксацин**, #моксифлоксацин**)[158, 159]. Левофлоксацин** и моксифлоксацин** следует назначать в максимальных терапевтических дозах

⁴ Назначаются только при известной чувствительности возбудителя.

⁵ Убедительных доказательств преимуществ комбинированной АМТ не получено. Комбинация назначается при недостаточной эффективности монотерапии, при выявлении поли-/панрезистентных изолятов *P. aeruginosa*

⁶ Возможно только при выявлении *E. coli*

⁷ Реальная эффективность и влияние на исходы различных режимов АБТ при инфекциях, вызванных *Achromobacter spp.*, не установлена

применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

Таблица 4. Режим дозирования и особенности применения системных ПМП при обострении ПЦД [25, 149, 151, 161]

Наименование АБ	Взрослые	Дети	Комментарии
Азтреонам	8 г в/в в 3-4 введения	> 9 мес. - 2 г. 90-120 мг/кг, > 2 лет 150-200 мг/кг в/в в 3-4 введения	противопоказан детям до 9 мес.
Азитромицин**	0,5 г внутрь 1 раз в день	10 мг/кг внутрь 1 раз в день	таблетки 125 мг противопоказаны детям до 3 лет, суспензия для приема внутрь –детям до 6 мес.
Амикацин**	15-20 мг/кг/сут в/в 1 раз в день ¹	15-20 мг/кг/сут в/в 1 раз в день ¹	
Амоксициллин**	1,5 г внутрь в 3 приема 3 г внутрь в 3 приема (высокая доза)	80 - 90 мг/кг внутрь в 2-3 приема (высокая доза)	
Амоксициллин+ Клавулановая кислота**	1,5 г внутрь в 3 приема или 0,875 г внутрь в 2 приема (расчет по амоксициллину) 3,6-4,8 г в/в в 3-4 введения	80- 90 мг/кг внутрь в 2-3 приема (расчет по амоксициллину, высокая доза) 100 мг/кг в/в в 4 введения Доза клавулановой кислоты не более 10 мг/кг/сут, при превышении добавить	суспензия для приема внутрь противопоказана детям до 3 мес., таблетки диспергируемые противопоказаны детям по 2 лет, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

		<i>незащищенный амоксициллин</i>	<i>противопоказаны детям до 12 лет и с массой тела <40 кг</i>
<i>Ампициллин**</i>	<i>8 г в/в, в/м в 4 введения</i>	<i>100-200 мг/кг в/в, в/м в 4 введения</i>	
<i>Ампициллин+сульбактам**</i>	<i>4,5-9 г в/в, в/м в 3 введения</i>	<i>150-300 мг/кг в/в, в/м в 4 введения</i>	
<i>Биапенем**</i>	<i>1,2 г в/в в 2 введения Суточная доза составляет 600 мкг в 2 введения каждые 12 ч, в/в капельно в течение 30-60 мин. Максимальная суточная доза не должна превышать 1.2 г.</i>		<i>противопоказан детям до 18 лет</i>
<i>Ванкомицин**</i>	<i>15-20 мг/кг в/в в 2-4 введения²</i>	<i>40 мг/кг в/в в 2-4 введения</i>	
<i>Доксициклин**</i>	<i>0,2 г внутрь в 2 приема</i>	<i>4 мг/кг внутрь в 2 приема 0</i>	<i>противопоказан детям до 8 лет</i>
<i>Дорипенем</i>	<i>1,5-3 г в/в в 3 введения (возможна продленная инфузия)</i>	-	<i>противопоказан детям до 18 лет</i>
<i>Имипенем+циластатин**</i>	<i>2-4 г (по имипенему) в/в в в 3-4 введения</i>	<i>60-100 мг/кг (по имипенему) в/в в 4 введения</i>	<i>противопоказан детям до 3 мес.</i>
<i>Кларитромицин**</i>	<i>1 г внутрь в 2 приема 0,5 г внутрь 1 раз в день (ЛФ с замедленным высвобождением)</i>	<i>15 мг/кг внутрь в 2 приема</i>	<i>противопоказан детям до 6 мес. таблетки противопоказаны детям до 12 лет</i>
<i>Клиндамицин**</i>	<i>1,8 г внутрь в 4 приема 1,8-2,7 г в/в в 3-4 введения</i>	<i>30-40 мг/кг внутрь в 3- 4 приема или в/в в 3-4 введения</i>	<i>раствора для в/в введения противопоказан детям < 3 лет капсулы противопоказаны детям < 8 лет и массой тела < 25 кг)</i>
<i>Колистиметат натрия</i>	<i>9 млн. МЕ в/в первая доза, далее 9 млн. МЕ в 2 введения</i>	<i>дети с массой тела ≤40 кг - 75000-150000 МЕ/кг в/в в 2 введения</i>	<i>противопоказан детям до 6 лет</i>
<i>Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**</i>	<i>320 мг (по триметоприму) внутри или в/в в 2</i>	<i>6-10 мг/кг (по триметоприму) внутри или в/в в 2</i>	<i>суспензия для приема внутри противопоказана</i>

	<i>введения</i>	<i>введения</i>	<i>детям до 6 нед., таблетки и раствор для инфузий - детям по 3 лет</i>
<i>#Левифлоксацин**</i>	<i>1 г внутрь в 2 приема 1 г в/в в 2 введения</i>	<i>-#<5лет –20 мг/кг в 2 введения #≥5 лет 10 мг/кг – 1 раз в день Внутрь или внутривенно [158,159]</i>	<i>противопоказан детям до 18 лет</i>
<i>Линезолид**</i>	<i>1,2 г внутрь в 2 приема или 1,2 г в/в в 2 введения</i>	<i>30 мг/кг в/в в 3 приема или 30 мг/кг в/в в 3 введения (дети до 12 лет)</i>	<i>у детей ≥ 12 лет режим дозирования как у взрослых</i>
<i>Меропенем**</i>	<i>3-6 г в/в в 3 введения (возможна продленная инфузия)</i>	<i>60-120 мг/кг в 3 введения (возможна продленная инфузия)</i>	<i>противопоказан детям до 3 мес.</i>
<i>Миноциклин</i>	<i>200 мг внутрь первая доза, далее 200 мг в 2 приема</i>	<i>4 мг/кг внутрь первая доза, далее 4 мг/кг в 2 приема</i>	<i>противопоказан детям до 8 лет</i>
<i>#Моксифлоксацин**</i>	<i>0,4 г внутрь или в/в 1 раз в день</i>	<i>- подросткам 10 мг/кг однократно, максимальная доза - 400 мг внутрь или в/в 1 раз в день[158, 159]</i>	<i>противопоказан детям до 18 лет</i>
<i>Оксациллин**</i>	<i>8-12 г в/в в 4 введения</i>	<i>150-200 мг/кг в/в в 4 введения</i>	
<i>Пиперациллин+[Тазобактам]</i>	<i>12 г/1,5 г в/в в 3-4 введения (возможна продленная инфузия)</i>	<i>300 мг/37,5 мг/кг в/в в 3-4 введения (возможна продленная инфузия)</i>	<i>противопоказан детям до 2 лет</i>
<i>Полимиксин В**</i>	<i>1,5-2,5 мг/кг в 2 введения</i>	<i>1,5-2,5 мг/кг в 2 введения (дети > 1 г) 1,5-4 мг/кг в 2 введения (дети ≤ 1 г)</i>	
<i>#Телаванцин**</i>	<i>10 мг/кг в/в 1 раз в день в/в капельно не менее 60 мин каждые 24 ч. [276, 277]</i>	<i>-</i>	<i>противопоказан детям до 18 лет</i>
<i>Тигециклин**</i>	<i>100 мг 1 доза, далее 100 мг в/в в 2 введения⁷</i>	<i>8-11 лет 2,4 мг/кг в/в в 2 введения, ≥12 лет – как у взрослых</i>	<i>противопоказан детям до 8 лет</i>
<i>#Тобрамицин** [178, 278]</i>	<i>3-5 мг/кг/сут в/в 1 раз в день¹</i>	<i>3-5 мг/кг/сут в/в 1 раз в день¹</i>	<i>Разовая доза для взрослых и детей старше 1 года - 1 мг/кг массы тела, суточная- 3 мг/кг массы тела; максимальная</i>

			<p>суточная доза- 5 мг/кг массы тела.</p> <p>Дети от 1 недели до 1 года: 6-7.5 мг/кг в сутки, разделенные на 3-4 одинаковые дозы (по 2-2.5 мг/кг каждые 8 ч или 1.5-1.89 мг/кг каждые 6 ч).</p> <p>Недоношенные или новорожденные до 1 недели жизни: до 4 мг/кг в сутки, поделенные на 2 равные дозы каждые 12 ч.</p> <p>Обычная продолжительность лечения - 7-10 дней.</p>
Фосфомицин**	12-16 г в/в в 3-4 введения (возможна продленная инфузия)	200-400 мг/кг в/в в 3 введения (возможна продленная инфузия)	
Цефазолин**	6 г в/в, в/м в 3 введения	<p>детей от 1 месяца до 18 лет</p> <p>Для лечения большинства инфекций легкой и средней степени тяжести достаточной является суточная доза 25–50 мг/кг, разделенная на 3–4 введения.</p> <p>В случае тяжелых инфекций суточная доза может быть увеличена до максимальной рекомендованной дозы — 100 мг/кг [255, 256].</p>	<p>Для лечения большинства инфекций легкой и средней степени тяжести достаточной является суточная доза 25–50 мг/кг, разделенная на 3–4 введения.</p>
#Цефалексин**	2 г внутрь в 4 приема	<p>Дети >10 лет: 1-2 г внутрь в 4 приема</p> <p>Дети ≤ 10 лет (с 3 лет): 50-100 мг/кг внутрь в 4 приема</p>	<p>капсулы 250 мг противопоказаны детям до 10 лет, таблетки 250 мг – противопоказаны детям до 3 лет</p>
Цефепим**	6,0 г в/в в 3 введения	100–150 мг/кг в/в	противопоказан

		<i>в 3 введения</i>	<i>детям до 2 мес.</i>
<i>Цефепим+[Сульбактам]**</i>	<i>4 г в/в в 2 введения</i>	<i>50-80 мг/кг в/в в 2 введения (расчет по цефепиму) Доза сульбактама не более 80 мг/кг/сутки</i>	<i>противопоказан детям до 2 мес.</i>
<i>Цефотаксим**</i>	<i>3,0-8,0 г в/в, в/м в 3-4 введения³</i>	<i>100-150 мг/кг в/в, в/м в 3-4 введения</i>	
<i>Цефтазидим**</i>	<i>6,0 г в/в, в/м в 3 введения</i>	<i>100-150 мг/кг в/в, в/м в 3 введения</i>	
<i>Цефтазидим+[Авибактам]**</i>	<i>7,8 г в/в, в/м в 3 введения</i>	<i>- детям с 3 мес. 40мг/кг (цефтазидим)/10мг/кг(авибактам) каждые 8 ч до 50мг/кг (цефтазидим)/12,5мг/к г (авибактам) – каждые 8 ч. (максимальная доза 2000 мг (цефтазидим)/500 мг (авибактам)</i>	<i>противопоказан детям до 3 мес</i>
<i>Цеftarолина фосамил**</i>	<i>1,2 г в/в в 2 введения⁴</i>	<i>< 2 мес. 12 мг/кг, 2 мес-2 г. 16-20 мг/кг, старше 2 лет – 24 мг/кг в/в в 2 введения</i>	
<i>#Цефтолозан+[Тазобактам]**</i>	<i>4,5-9 г в/в в 3 введения</i>	<i>90-120 мг/кг в/в в 3 введения [257,258,259]</i>	<i>согласно инструкции противопоказан детям до 18 лет</i>
<i>Цефтриаксон**</i>	<i>2,0-4,0 г в/в, в/м в 1-2 введения⁵</i>	<i>50-80 мг/кг в/в, в/м в 1- 2 введения</i>	
<i>Цефуроксим**</i>	<i>1 г внутрь в 2 приема</i>	<i>20 -30 мг/кг внутрь в 2 приема</i>	<i>суспензия для приема внутрь – противопоказана детям до 3 мес., таблетки – детям до 3 лет)</i>
<i>#Ципрофлоксацин**</i>	<i>1,5 г внутрь в 2-3 приема 0,8-1,2 г в/в в 2-3 введения</i>	<i>Внутрь: #20–30 мг/кг/сут в 2 приема, максимально 500 мг/доза. Внутривенно: #20–30 мг/кг/сут в 2-3 приема, максимально 400 мг/доза. [158, 159]</i>	<i>согласно инструкции - противопоказан детям до 18 лет, с муковисцидозом – до 5 лет</i>

Эртапенем**	1 г в/в или в/м 1 раз в день ⁶	3мес-13 лет -15 мг/кг – 2раза в сутки (не >1г/сут) ≥13 лет – 1г – 1 раз в день	противопоказан детям до 3 мес
-------------	---	---	----------------------------------

Примечание:

¹ с точки зрения соотношения пользы/риска однократное введение всей суточной дозы является предпочтительным, но допустимо деление суточной дозы на 2-3 введения.

² при МПК 1,5 мкг/мл и выше обосновано увеличение суточной дозы у взрослых до 3-4,5 г

³ при выявлении пенициллинорезистентных *S. pneumoniae* (ПРП), целесообразно назначать в дозе не менее 6 г/сут

⁴ при выявлении MRSA более эффективно увеличение дозы до 600 мг 3 р/сут

⁵ при выявлении ПРП целесообразно назначать в дозе не менее 4 г/сут

⁶ при тяжелых инфекциях целесообразно рассмотреть увеличение суточной дозы до 2 г (1 г каждые 12 ч)

⁷ при тяжелых инфекциях, вызванных полирезистентными грам(-) возбудителями целесообразно увеличение дозы в 2 раза

Таблица 5. Режим дозирования ПМП при ПЦД – ингаляционный путь введения

Наименование ПМП	Форма выпуска/путь введения	Режим дозирования
#Тобрамицин**	Р-р для ингаляций/через небулайзер	300 мг 2 раза в день (взрослые и дети > 6 лет) [162, 265].
Колистиметат натрия	Порошок д/приготовления р-ра для ингаляций/через небулайзер	1-2 млн.ед. 2-3 раза в день (взрослые и дети > 6 лет) (по 80 мг(3 мл) детям до 6 лет [Ошибка! сточник ссылки не найден.] и 160 мг(4 мл) в фл) старше 6 лет [162, 268]
#Азтреонам ¹	Р-р для в/в введения/через небулайзер	75 мг 3 раза в день (взрослые) [149, 268], и дети ≥ 7 лет [267]
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат [163, 164].	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и ингаляций	250 мг 1–2 раза в сутки; детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки

Примечание:

¹ по данному показанию АБ не зарегистрирован

применение у детей младше 6 лет применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

3.1.4.2 Особенности стратегии антимикробной терапии при инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с ПЦД

АБТ может назначаться при хронической бронхолегочной инфекции и с целью первичной эрадикации ряда возбудителей.

- При первичном выявлении *P. aeruginosa* в респираторных образцах пациентов с ПЦД рекомендуется провести лечение, направленное на ее элиминацию с целью предупреждения хронической инфекции и профилактики обострений [25, 141, 165, 166].

(УУР – С, УДД – 5)

- При первичном выявлении *P. aeruginosa* у пациентов с ПЦД в качестве терапии первой линии рекомендуется использовать #ципрофлоксацин** (дозировки см. табл.4) или препарат групп «бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины», «другие бета-лактамы антибактериальные препараты» (с антисинегнойной активностью) с подтвержденной активностью *in vitro* +/- аминогликозиды (#тобрамицин**, амикацин**) курсом 14 дней с последующим использованием ПМП (ингаляционного) (колистиметат натрия, #тобрамицин**) не менее 4-12 нед [28, 159, 166, 168].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендуется пациентам с ПЦД при высеве *P.aeruginosa* одновременное назначение 2–3 ПМП из разных групп, что предотвращает развитие устойчивости *P.aeruginosa* и способствует достижению максимального клинического эффекта (эрадикации *P. aeruginosa*) (табл.3,4,5,6) [25, 28].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: наиболее часто применяют комбинации аминогликозидов с цефалоспорины 3–4 поколения (табл.5). Целесообразно периодически менять комбинации ПМП, эффективных в отношении синегнойной палочки. Следует помнить, что лабораторное определение чувствительности микроорганизма к антибиотикам не всегда полностью совпадает с клиническим ответом на проводимую терапию

В тяжелых случаях, при нестабильном состоянии, допускается непрерывное применение препарата.

Решение о назначении незарегистрированных препаратов по жизненным показаниям принимается консилиумом федеральной медицинской организации; ввоз препарата осуществляется в соответствии с законодательной базой для обеспечения пациентов незарегистрированными в РФ лекарственными препаратами по жизненным показаниям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у пациентов по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494).

- У пациентов с частыми обострениями (≥ 5) несмотря на использование ПМП (ингаляционных) и/или макролидов (в качестве противовоспалительной терапии (см. раздел..) рекомендовано рассмотреть назначение циклов парентеральных АБ с антисинегнойной активностью курсами по 14 дней каждые 8-12 нед. с целью эрадикации возбудителя и/или улучшения качества и продолжительности жизни пациента; выбор режима АМТ соответствует

таковым при обострении (таблица 2) или определяется чувствительностью выделенного изолята к ПМП [25, 141, 148].

(УУР – С, УДД – 5)

• При отсутствии у пациента клинически значимых респираторных симптомов, при минимальных структурных изменениях в лёгких и при условии проведения бактериологического мониторинга не реже 4-х раз в год рекомендуется проведение одного из 2-х режимов АМТ с целью эрадикации *P. aeruginosa* для увеличения продолжительности жизни и профилактики снижения функции легких для пациентов всех возрастов [151]:

- ингаляции #тобрамицина** в виде раствора 300 мг х 2 раза в день или в виде капсул с порошком для ингаляций (обе лекарственные формы противопоказаны для детей до 6 лет) 112 мг х 2 раза в день в течение 28 дней [25, 151].

(УУР – С, УДД – 5),

- возможна комбинация с #ципрофлоксацином** (табл.2,3,5) в течение 3-х недель [25, 151, 159].

(УУР – С, УДД – 5).

или

- комбинация ингаляционного колестиметата натрия (1млн. ЕД х 2 раза в день у детей младше 8-10 лет, 2 млн. ЕД х 2 раза в день у пациентов 8-10 лет и старше) в течение 3-х месяцев в сочетании с #ципрофлоксацином** (табл.5) per os из расчета 30-40 мг/кг/сутки в два приёма в течение от 3 недель до 3-х месяцев в зависимости от возраста [151, 159].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: в настоящее время безопасность и эффективность ингаляционного #тобрамицина** доказана у детей с 6 месячного возраста при муковисцидозе [167], учитывая возможность экстраполяции – данный препарат можно рекомендовать при ПЦД.

Через 7 – 14 дней после окончания курса антимикробной терапии необходимо провести бактериологическое исследование мокроты (глубокого орофарингеального мазка) (В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» есть несколько услуг: микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам) для оценки эффективности эрадикационной терапии, как при муковисцидозе [168].

У стабильных пациентов с более тяжёлым заболеванием лёгких (при наличии сформировавшихся бронхоэктазов, ателектазов, с низкими функциональными показателями), в отсутствие должного бактериологического контроля (реже, чем 1 раз в 3 месяца) возможно иницирующее длительное применение ингаляций #тобрамицина** в непрерывном режиме до 3-6 месяцев (по решению лечащего врача) [169]. Возможно добавление к терапии перорального #ципрофлоксацина** в течение 3-4 недель. Данные подходы аналогичны тем, что применяются при муковисцидозе [168].

Исследований использования ингаляционных антибиотиков при ПЦД не проводилось. Однако, экстраполируя опыт МВ по эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* [169, 170, 171, 172, 173, 174], при первых признаках роста *Pseudomonas aeruginosa* следует рассмотреть возможность применения ингаляционного #тобрамицина** (300 мг небулайзера два раза в день) в течение 28 дней [162.].

Если лечение #тобрамицином** невозможно, опционно рассмотреть ингаляционное лечение #гентамицином** (80 мг при ингаляции дважды в день) [279.].

Исследование ингаляционного лечения #гентамицином** у взрослых в течение 12 месяцев продемонстрировало 31% эрадикацию у пациентов с бронхоэктазами без МВ, инфицированных синегнойной палочкой [175]. Следует учесть, что при ингаляционном применении #гентамицина**, предназначенного для инъекционного введения, повышается риск развития побочных эффектов [176], в связи с чем его применение должно быть ограничено.

В 43% центров при первом выделении *P.aeruginosa* используют комбинацию перорального #ципрофлоксацина** (дозы см. табл.4) [151] и ингаляционного колестиметата натрия

В 51% центре предпочтительным методом лечения хронической РА-инфекции является ингаляционный колестиметат натрия [150].

В целом ретроспективное исследование эрадикации РА у пациентов с бронхоэктазами без МВ, включая оценку нескольких методов эрадикационной терапии (в/в ПМП, в/в плюс пероральные противомикробные препараты и пероральные плюс небулизированные противомикробные препараты) продемонстрировало успешную первоначальную эрадикацию у 80% пациентов, с повторным инфицированием - у 11 из 24 пациентов (в течение, в среднем 6,2. месяцев) [177].

- При наличии клинически значимых респираторных симптомов, признаков обострения бронхолёгочного процесса, у некомплаентных пациентов с ПЦД рекомендован курс внутривенной комбинированной (два препарата) антисинегнойной терапии с целью эрадикации возбудителя не менее 10 дней. [150, 178].

(УУР –С, УДД-4).

Комментарии:

Предпочтение отдается комбинации цефтазидима** с аминогликозидами (#тобрамицин** или амикацин**). В случае сочетания *P. aeruginosa* со *S. aureus* применяется комбинация меропенема** с тобрамицином** или амикацином** (табл.2,3,4,5), показавшая эффективность при МВ, реже проводят терапию либо внутривенным цефтазидимом**, либо карбапенемом (с антисинегнойной активностью). [168].

Контроль эффективности также показан через 7-14 дней после окончания терапии.

Интермиттирующая и хроническая инфекции *P. aeruginosa*

При интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* возможность санации мокроты пациентов с ПЦД значительно выше, чем при хронической.

- Всем пациентам с ПЦД если эрадикация *P. aeruginosa* после проведенного курса АМТ не произошла и у пациента развилась хроническая инфекция *P. aeruginosa* - независимо от наличия и выраженности симптомов показано назначение АМТ с целью уменьшения числа обострений и замедления прогрессирования снижения легочной функции [154, 156].

(УУР –С, УДД-4).

- При хронической инфекции *P. aeruginosa* в качестве первой линии терапии рекомендуется использовать ПМП (ингаляционные) (колистиметат натрия, #тобрамицин**) – с целью эрадикации данной инфекции/уменьшить риск развития обострений бронхолегочного процесса, степень выраженности респираторных проявлений, сократить число курсов таблетированной или внутривенной антибактериальной терпи и улучшить показатели функции внешнего дыхания (табл. 4,5) [25, 28, 141, 166, 177, 179].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: оптимальные режимы АБТ хронической инфекции *P. aeruginosa* при ПЦД окончательно не определены, рекомендации основаны на данных, полученных у пациентов с бронхоэктазами разной этиологии; анализ практики лечения больных ПЦД и хронической инфекцией *P. aeruginosa* в разных центрах Европы свидетельствует о преобладании в структуре назначений ингаляционных АБ, в частности, колистиметата натрия, #тобрамицина** и #гентамицина**.

Таблица 6. Схема антибактериальной терапии при хронической синегнойной инфекции [25, 28, 177, 179].

Ингаляции #Тобрамицина** в растворе для ингаляций 300 мг или #Тобрамицина** в капсулах с порошком для ингаляций - 112 мг (4 капсулы) дважды в сутки интермиттирующими курсами 28 дней приема, 28 дней перерыв, всего 6 курсов в год (обе лекарственные формы противопоказаны детям до 6 лет)
--

или

раствор для ингаляций Колистиметат натрия 1-4 млн. ЕД/24 час постоянно или другой антибиотик в ингаляциях постоянно всем детям с хронической колонизацией синегнойной палочки

У пациентов с прогрессирующим снижением функции легких и частых обострениях, а также при недостаточном эффекте от ингаляционной антибактериальной терапии основной режим терапии включает: 2-х недельный курс внутривенной антимикробной терапии каждые 3 месяца

Препараты для внутривенного введения: #Тобрамицин** 10 мг/кг или Амикацин** 20 мг/кг 1 раз в день или #Тобрамицин** 10-12 мг/кг в день (до достижения в сыворотке крови концентрации 1-2мкг/мл) + Цефтазидим** 150-200 мг/кг в день в/вили + Меропенем** 60-120мг/кг/24час в/в или + другой антибиотик, активный против синегнойной палочки. При клинической нестабильности, в т.ч., при присоединении острой респираторной инфекции: увеличение продолжительности курсов в/в антибактериальной терапии до 3 нед. и/или сокращение интервалов между курсами, и/или прием Ципрофлоксацина**/Офлоксацина** (#Офлоксацина** (для детей) 20-40мг/кг/сутки внутрь между курсами в/в антибактериальной терапии, а также непрерывная ингаляционная антибактериальная терапия курсами #Тобрамицина** и Колистиметата натрия (#Тобрамицин** противопоказан согласно Инструкции детям до 6 лет)

Примечание:

применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями);

#Тобрамицин** (раствор для ингаляций), #Тобрамицин** (капсулы с порошком для ингаляций) - противопоказаны согласно инструкции детям до 6 лет);

#Офлоксацин – противопоказан детям (до 18 лет);

Противопоказания для остальных ЛС – см. табл.3.

Терапия с помощью циклических или постоянных ингаляционных или пероральных ПМП может быть вариантом лечения у пациентов с умеренным и тяжелым заболеванием легких, которые не дают результатов эрадикации, сохраняют респираторные симптомы. [150].

При ПЦД необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы лучше определить оптимальное использование ингаляционных ПМП.

- Рекомендуется проведение пациентам с ПЦД профилактических курсов антибактериальной терапии при хронической колонизации нижних дыхательных путей *P. aeruginosa*, для увеличения продолжительности жизни пациентов [25, 28, 26, 28, 154, 155, 156]. (УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: Применяются парентеральные препараты и #Ципрофлоксацин** (табл. 2,3).

#Ципрофлоксацин** [151] применяется также при каждой острой респираторной инфекции и обострении бронхолегочного процесса легкой степени) у пациентов с ПЦД и хронической колонизацией *P. aeruginosa* [25, 149, 151, 152].

Эрадикация при первичном выявлении *B. cereacia complex* и MRSA

- При первичном выявлении *B. ceracia complex* и *MRSA* у пациентов с ПЦД эрадикацию рекомендовано рассмотреть при наличии симптомов и ухудшении течения заболевания, при стабильном течении ПЦД рекомендуется индивидуальная оценка пользы/риска эрадикации [148, 165].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: принимая во внимание опасность инфекции *B. ceracia complex* и *MRSA* для пациентов с кистозным фиброзом (муковисцидозом) и, в настоящее время немногочисленный, клинический опыт ведения пациентов с ПЦД – при выявлении данного возбудителя, чаще всего принимается решение о проведении эрадикационной терапии [28, 157].

- При первичном выявлении *B. ceracia complex* у пациентов с ПЦД рекомендован выбор АМТ для эрадикации в соответствии с режимами, применяющимся для лечения обострений, ассоциированных с данным возбудителем (ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]**, доксициклин** (детям с 8 лет), цефтазидим** и др.) – таблица 2,3; длительность лечения составляет не менее 3 нед., выбор ПМП корректируется с учетом чувствительности выделенного изолята и периодической оценки микробиологической эффективности терапии – цель - эрадикации возбудителя [28, 157, 161, 180].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: клиническое значение хронической бронхолегочной инфекции, ассоциированной с такими бактериальными возбудителями, как *B. ceracia complex*, *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* при ПЦД в настоящее время не до конца изучено, вопрос о назначении АБТ следует решать индивидуально с учетом частоты обострений и потенциальных рисков длительного назначения АБ (см. выше).

- При первичном выявлении *MRSA* пациентам с ПЦД рекомендован выбор ПМП для эрадикации в соответствии с режимами, применяющимися для лечения обострений, ассоциированных с данными возбудителем (ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]**, линезолид** и др.) – таблица 2,3; длительность лечения составляет не менее 2 нед., выбор ПМП корректируется с учетом чувствительности выделенного изолята и периодической оценки микробиологической эффективности терапии – цель – эрадикация возбудителя [166, 181].

(УУР – С, УДД – 5)

3.1.4.3 Антимикробная терапия микобактериоза у пациентов с ПЦД

Микобактериоз легких характеризуется наличием клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания с обязательной микробиологической идентификацией нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Диагностически значимыми микробиологическими критериями микобактериоза являются: положительный результат на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) при микроскопии препаратов с окраской по Цилю-Нильсену или люминесцентными красителями, обнаружение ДНК НТМБ методом ПЦР, наличие роста НТМБ на питательных средах и подтверждение одного и того же вида микобактерий, как минимум из двух образцов диагностического материала [182, 183, 184, 185].

Приоритетным является подтверждение/исключение наличия нетуберкулезных микобактерий в диагностическом материале методами с максимальной доступной чувствительностью и специфичностью. Чтобы минимизировать вероятность расхождения в результатах, полученных разными методами, комплексное исследование должно проводиться из одной пробы диагностического материала. При отсутствии мокроты или невозможности собрать мокроту (возраст ребенка), могут исследоваться другие виды диагностических материалов (смыв с ротоглотки, промывные воды бронхов, аспирационный материал, браш-биоптат)

В случае обнаружения НТМБ в диагностическом материале необходима консультация специалиста по микобактериозам с целью назначения схемы препаратов и определения длительности лечения.

• Рекомендуется при назначении лечения пациентам с ПЦД и микобактериозом применять персонализированный подход с учетом:

- теста на лекарственную чувствительность НТМБ;
 - массивности и длительности бактериовыделения;
 - сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к назначению определенных групп ПМП;
 - выраженности клинических проявлений (лихорадка, кашель с мокротой, одышка, кровохарканье и др.);
 - рентгенологических изменений (очаги, инфильтративные изменения, полости распада легочной ткани);
 - переносимости ПМП
- с целью получения максимального эффекта и приемлемой безопасности терапии [182, 186, 187, 188, 189, 190, 191].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий: ПМП, применяемые у пациентов с ПЦД и микобактериозом, вызванным *Micobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) представлены

в Приложении А3.9, табл. 19, а значимые побочные эффекты и методы их контроля описаны в Приложении А3.9, табл. 20.

ПМП назначают в максимальных терапевтических дозах, соответствующих возрасту и, при необходимости, массе тела.

Лечение проводится в 2 фазы:

интенсивная фаза – направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию НТМБ с целью прекращения размножения микобактерий и предотвращения развития лекарственной устойчивости, рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, закрытие полостей распада в легких;

фаза продолжения – направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции, обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений, а также восстановление функциональных возможностей организма.

- **Рекомендуется** критерием эффективного лечения микобактериоза и завершения интенсивной фазы у пациентов с ПЦД и микобактериозом считать отсутствие роста микобактерий на питательных средах не менее чем в трех последовательно (с интервалом 1 месяц) взятых образцах диагностического материала (мокрота, смыв с ротоглотки) согласно имеющимся рекомендациям с целью адекватной оценки результатов АМТ [192].

(УУР – С, УДД – 5)

- **Рекомендуется** пациентам с ПЦД и микобактериозом в фазу продолжения лечения микробиологическое исследование диагностического материала (см.раздел 2.3) проводить с интервалом 2 мес. до окончания лечения с целью эрадикации причиннозначимого патогена [161, 184, 193].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: После завершения лечения микобактериоза необходимо постоянное наблюдение за состоянием пациента и регулярное, не реже чем раз в 6 месяцев микробиологическое исследование на наличие или отсутствие НТМБ в диагностическом материале [185].

Рецидив микобактериоза – появление клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования диагностического материала на НТМБ.

В случае рецидива микобактериоза необходимо повторное проведение лечения.

Не считается рецидивом микобактериоза обнаружение в диагностическом материале НТМБ, при отсутствии клинических и/или рентгенологических проявлений заболевания [190, 191].

Принятие решения о лечении остается трудным, существует значительная неопределенность в отношении потенциальной пользы терапии и рисков развития побочных реакций от проведения длительной антимикробной терапии [183, 190, 191, 194].

- Категорически не рекомендуется пациентам с ПЦД с микобактериозом применение монотерапии любым ПМП, с целью предотвращения развития резистентности НТМБ [182, 183, 186, 187, 190].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии:

Длительность фазы продолжения зависит от клинической и рентгенологической динамики (стабилизация рентгенологической картины при сравнении результатов через 3 месяца лечения).

Антимикробная терапия микобактериоза, вызванного *M. abscessus complex* у пациентов с ПЦД

- Рекомендовано пациентам с ПЦД и микобактериозом, вызванным представителями *M. abscessus complex* проводить двухфазное лечение – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой продолжения лечения с целью эффективной эрадикации патогена [182, 183, 190] (табл. 7, Приложение А3.9).

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии:

Таблица 7.

Противомикробные препараты, применяемые у пациентов с ПЦД и микобактериозом, вызванным представителями *M. abscessus complex*

ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ¹	
ИНТЕНСИВНАЯ	ПРОДОЛЖЕНИЯ
Азитромицин**	Азитромицин**
Амикацин**	Амикацин**
Тигециклин**	#Миноциклин (детям с 8 лет)
Имипенем+[Циластатин]** ²	#Моксифлоксацин** ² [159]
Цефокситин ²	Линезолид** ²

¹ - длительность каждой фазы и количество ПМП в схеме определяются индивидуально с учетом клинической, рентгенологической и микробиологической динамики заболевания;

² препараты, которые можно использовать в случае резистентности НТМБ к азитромицину**, амикацину**, тигециклину**, миноциклину.

– интенсивная фаза должна включать ежедневный прием трех ПМП, что определяется результатами тестов на чувствительность НТМБ к антибиотикам

- фаза продолжения лечения должна включать ежедневный прием минимум двух ПМП
- при необходимости продления назначения амикацина** более трех месяцев, возможно назначение его в ингаляциях (лекарственная форма для инъекций) [183].

Антимикробная терапия микобактериозов, вызванных МАС (*Mycobacterium avium complex*)

- Рекомендовано пациентам с ПЦД с микобактериозом, вызванным МАС (*Mycobacterium avium complex*) проводить двухфазное лечение – фаза интенсивного лечения должна сменяться фазой продолжения лечения с целью эффективной эрадикации возбудителя [182, 183, 190] (табл. 8, Приложение А3.9)

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарий:

Таблица 8 Противомикробные препараты, применяемые у пациентов с ПЦД и микобактериозом, вызванным представителями *Mycobacterium avium complex* (режим дозирования см. в Приложении А3.9, табл.19) [159, 182, 183]

ФАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ¹	
ИНТЕНСИВНАЯ	ПРОДОЛЖЕНИЯ
Азитромицин**	Азитромицин**
Амикацин**	Амикацин**
Рифампицин**	Рифампицин**
#Этамбутол**	#Этамбутол**
#Моксифлоксацин** ² [159]	#Моксифлоксацин** ² [159]

¹ - длительность каждой фазы и количество ПМП в схеме определяются индивидуально с учетом клинической, рентгенологической и микробиологической динамики заболевания;

² препарат, который можно использовать в случае резистентности НТМБ к вышеперечисленным препаратам;

В случае с чувствительной к #кларитромицину** формой поражения легких НТМБ группы МАС следует применять лекарственную схему лечения на основе ежедневного перорального приема макролида (предпочтительно #азитромицина**), #рифампицина** и #этамбутола** [182,183] (режим дозирования см. в Приложении А3.9, табл.19).

Интенсивная фаза должна включать ежедневный пероральный прием макролида (предпочтительно #азитромицина**) в сочетании с #амикацином внутривенно/внутримышечно на протяжении 3-12 недель, а также одного или нескольких из

следующих препаратов: #рифампицин**, #этамбутол**, #моксифлоксацин** [182,183] (режим дозирования см. в Приложении А3.9, табл.19).

3.1.4.4 Терапия аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) при ПЦД **Терапия поражений легких, вызванных грибами рода *Aspergillus***

Грибы рода *Aspergillus* могут колонизировать дыхательные пути пациентов с ПЦД и БЭ или вызывать, в зависимости от состояния иммунной системы пациента, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), хронический аспергиллез легких (ХАЛ), реже – инвазивный аспергиллез (ИА). У пациентов с БЭ чаще возникают АБЛА и ХАЛ, ИА развивается только на фоне выраженной иммуносупрессии (интенсивной цитостатической терапии, трансплантации органов и тканей, длительного применения кортикостероидов системного действия, коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) и пр.).

АБЛА развивается преимущественно у больных бронхиальной астмой (БА) и пациентов с муковисцидозом (МВ). По нашим данным, частота АБЛА у взрослых больных бронхиальной астмой составила 6,1% [195].

Частота АБЛА у подростков и взрослых пациентов с МВ – 10-15%, реже у детей младшего возраста. Для АБЛА характерны центрально расположенные БЭ.

Диагностические критерии АБЛА:

Обязательные критерии (должны быть оба):

- положительный результат теста на специфический *A.fumigatus* IgE в сыворотке крови или положительный результат кожного теста на *Aspergillus* (если *Aspergillus* -IgE недоступен)
- повышение общего IgE в сыворотке крови (обычно >500 мЕ/мл), но если у пациента соблюдены другие критерии, уровень общего IgE может быть <500 мЕ/мл

Дополнительные критерии (должны быть два):

- положительный результат теста на специфический *A.fumigatus* IgG в сыворотке крови
- характерные для АБЛА изменения на КТ легких
- эозинофилия $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ у не получающих глюкокортикоиды (группа АТХ Н02АВ) пациентов (может быть в анамнезе)

ХАЛ развивается преимущественно у пульмонологических пациентов с хроническими полостями в легких и без выраженной иммуносупрессии. Частота ХАЛ у пациентов с кавернозным туберкулезом легких – 22%, больных МВ - 2-5%. В зависимости от результатов КТ легких выделяют одиночную аспергиллому, кавернозный аспергиллез, нодулярный аспергиллез, фиброзирующий аспергиллез и хронический некротизирующий аспергиллез.

Диагностические критерии ХАЛ:

1.1 КТ признаки аспергилломы

И

1.2 гистологическое, микробиологическое или серологическое подтверждение инфекции Aspergillus (характерные гифы в биоптате, рост Aspergillus при посеве биоптата или аспирата, положительный тест на галактоманнан в БАЛ, наличие специфического IgG); дополнительные факторы – рост Aspergillus или ПЦР + в респираторных субстратах

ИЛИ

2.1 КТ признаки хронического аспергиллеза легких (каверна, очаги уплотнения, утолщение плевры, фиброз)

И

2.2 клинические или радиологические признаки продолжительности заболевания > 3 месяцев

И

2.3 микробиологическое, гистологическое или серологическое подтверждение инфекции Aspergillus

3.1.4.5 Противогрибковая терапия при АБЛА, хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), инвазивного аспергиллеза (ИА) при ПЦД

• Применение противогрибковых препаратов системного действия рекомендовано пациентам с ПЦД при АБЛА, ХАЛ и ИА с терапевтической целью. Колонизация дыхательных путей *Aspergillus* spp. не является показанием для системной противогрибковой терапии (Приложение А3.9) [196, 197].

(УУР – С, УДД – 5).

Терапия АБЛА

• Пациентам с ПЦД при АБЛА рекомендовано применение противогрибковых препаратов системного действия группы J02AC «производные триазола и тетразола» (#вориконазола** и #итраконазола**) и кортикостероидов системного действия. #позаконазол** и #изавуконазол применяют при непереносимости или невозможности применения #вориконазола** или #итраконазола** с целью эрадикации возбудителя (табл.21, Приложение А3.9) [196, 197, 280].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: *Использование кортикостероидов системного действия рекомендовано при выраженном бронхообструктивном синдроме (БОС), наличии эозинофильных инфильтратов в легких или неэффективности применения противогрибковых лекарственных средств группы J02AC «производные триазола и тетразола» .*

Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают #преднизолон** [198, 199, 200] по 0,5–1,0 мг/кг/сут в течение 14 дней в зависимости от степени бронхообструктивного синдрома.

Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта постепенно снижают дозу глюкокортикоидов (группа АТХ Н02АВ) вплоть до отмены в течение 3-4 недель.

Во время ремиссии пациенты в специфической терапии не нуждаются.

При рецидиве АБЛА вновь применяют #вориконазол** или #итраконазол** (табл. 19) в течение 2–4 мес, при выраженном БОС – #преднизолон** [198, 199, 200].

Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению препаратов группы J02AC «производные триазола и тетразола» является зависимость от глюкокортикоидов (группа АТХ Н02АВ), их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты.

Применение противогрибковых препаратов системного действия (препаратов группы J02AC «производные триазола и тетразола») у пациентов АБЛА позволяет достоверно уменьшить применение глюкокортикоидов (группа АТХ Н02АВ), приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА.

Терапия ХАЛ

- Для лечения ХАЛ у пациентов с ПЦД рекомендовано использовать длительный (3-6 месяцев) курс противогрибковых препаратов системного действия, лечение «фонового» заболевания и уменьшение ятрогенной иммуносупрессии, а также хирургического удаления очагов поражения с лечебной целью [196, 197].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарий: Пациенты с ХАЛ нуждаются в длительном наблюдении для контроля заболевания и своевременного лечения рецидива. Основу противогрибковой терапии составляет применение пероральных #вориконазола** или #итраконазола** (дозы см. табл.21). #Позаконазол** применяют при непереносимости или невозможности применения #вориконазола** или #итраконазола**. #Каспофунгин**, #амфотериин В липосомальный, #амфотерицин В липидный комплекс или обычный (дозы см. табл.21) назначают в/в при неэффективности пероральных противогрибковых лекарственных средств группы триазолов.

Альтернативный метод лечения – внутрисполостное введение #амфотерицина В. – #внутрисполостное введение амфотерицина В** [260]. Общая доза #амфотерицина В**, необходимая для излечения неясна: сообщается о 50 мг ежедневно в течение 10 дней, 50 мг

ежедневно в течение как минимум 15 дней [261, 262, 263]. Общая доза амфотерицина В** может варьировать от 250 мг до 1085 мг [264], введение по 5 мг/сут #амфотерицина В** с постепенным повышением дозы до 50 мг/сут в 20 или 5 мл 5% декстрозы (всего 3г #амфотерицина В** в течение 60 дней), возникающий кашель возможно купировать введением 1% #лидокаина** 2-4 мл перед введением #амфотерицина В**.

Важной составляющей лечения ХАЛ у больных МВ является улучшение экспекторации мокроты.

Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания и снижением дозы глюкокортикоидов (группа АТХ Н02АВ).

Хирургическое вмешательство – важный компонент комплексного лечения ХАЛ. Однозначным показанием является высокий риск или развитие легочного кровотечения. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей и развития специфической эмпиемы плевры, до и после оперативного лечения применяют #вориконазол** или #итраконазол**.

Хирургическому лечению могут препятствовать распространенность поражения, тяжесть состояния пациента и выраженная дыхательная недостаточность, а также двусторонние поражения легких. Частота осложнений (кровотечение и пр.) при оперативном лечении может достигать 5–20%.

3.1.5 Противовоспалительная терапия

- Рекомендовано пациентам с ПЦД с частыми обострениями, при потребности в повторных курсах системных ПМП) селективное назначение #азитромицина** с целью достижения противовоспалительного эффекта в режиме субингибирующих концентраций – таблица 3 [25, 128, 141, 165, 201]. (УУР – С, УДД –5)

Комментарий: эффективность длительного применения макролидов продемонстрирована у лиц с муковисцидозом и бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом. При ПЦД такие данные остаются немногочисленными.

Двойное слепое рандомизированное исследование "Лучший экспериментальный скрининг и лечение ПЦД" (BESTCILIA) показало, что 6 месяцев непрерывной поддерживающей терапии азитромицином снижают обострения ПЦД на 50%. Кроме того, у 60% пациентов в группе азитромицина отсутствовали обострения по сравнению с 40% в группе плацебо [201].

При принятии решения в пользу назначения #азитромицина** необходимо взвесить риск НЛР, в т.ч. кардиотоксичности, селекцию антибиотикорезистентности среди респираторных патогенов и НТМБ. До начала терапии макролидами необходимо провести скрининг на наличие НТМБ и регистрацию ЭКГ для исключения удлинения интервала QT. У пациентов следует оценить на риск удлинения интервала QT (например, семейный анамнез, другие лекарства).

*Длительное применение макролидов достоверно снижает частоту обострений по сравнению с плацебо, сокращает время между обострениями, наиболее эффективным оказался #азитромицин**.*

*Для детей от 7 лет и взрослых рекомендуется доза 250 мг (при массе тела <40 кг или 500 мг 3 раза в нед (при массе тела ≥ 40 кг) в течение 6 мес или терапия #азитромицином** в дозе 250 мг/сут в течении 12 мес [128, 165, 201].*

Оптимальная продолжительность терапии неизвестна; целесообразно провести повторную оценку через шесть месяцев. Потенциальные преимущества длительной АМП у этих пациентов должны быть сбалансированы с риском развития устойчивости к ПМП.

Для пациентов с ПЦД в возрасте 7 лет и старше с частыми обострениями бронхоэктазов (например, нуждающихся в приеме ПМП в течение не менее 30 дней в предыдущие два года [152, 201, 202, 203, 204].

- Не рекомендовано применение противовоспалительной терапии преднизолоном** или глюкокортикоидами (для ингаляционного применения) у пациентов с ПЦД с противовоспалительной целью ввиду отсутствия эффективности [109, 133, 141].

(УУР – С, УДД –5)

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1 Оперативные вмешательства на легких

Оперативное лечение нижних дыхательных путей пациентам с ПЦД применяется крайне редко.

Противопоказаниями к проведению операции служат: большая распространенность процесса (двустороннее поражение легких), наличие тяжелой сопутствующей патологии, выраженных дыхательных нарушений [141].

Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается консилиумом специалистов с участием врача-хирурга/врача-детского хирурга/врача-торакального хирурга и врача-анестезиолога-реаниматолога (с согласия родителей/ законного представителя и ребенка с 15 лет).

Резекции легких в настоящее время практически не производятся.

Пациентам с ПЦД может проводиться трансплантация легких, как правило, у взрослых с тяжелым течением болезни [141].

- **Рекомендуется** пациентам с ПЦД и микобактериозом выполнить оперативный этап лечения при неэффективности антимикробной терапии: прогрессирование воспаления с образованием полостей распада, развитие резистентности к макролидам, развитие осложнений микобактериоза (кровохарканье, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, присоединение аспергиллеза и т.д.) с лечебной целью [141].

(УУР – С, УДД –5)

Комментарии:

- Рекомендуется рассмотреть проведение трансплантации легких/трансплантации комплекса легкие-сердце пациентам с ПЦД с тяжелыми поражениями легких с целью обеспечения респираторной функции [25, 157, 205].

(УУР – С, УДД –5).

3.2.2 Хирургическое лечение ЛОР-органов

- Не рекомендуется выполнение тимпаностомии (шунтирования барабанных полостей) детям с ПЦД с целью лечения хронического экссудативного и/или рецидивирующего острого среднего отита в связи с недостаточной эффективностью и развитием осложнений [137, 206, 207].

(УУР – С, УДД –5)

Комментарии: у пациентов с ПЦД отмечается значительно более частое возникновение отореи на фоне стояния вентиляционной трубки (шунта), преждевременных самостоятельных экструзий вентиляционных трубок и сохранения стойкой перфорации барабанной перепонки по сравнению с общей популяцией

- Рекомендуется выполнение эндоскопических эндоназальных вмешательств на околоносовых пазухах пациентам с выраженным назальным полипозом с целью улучшения носового дыхания и тяжелым хроническим гнойным риносинуситом с целью временной санации верхних дыхательных путей и уменьшения нисходящей контаминации нижних дыхательных путей [208, 209].

(УУР – С, УДД –4)

Комментарии: Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух может оказывать временный положительный эффект, однако хронический полипозный риносинусит, в частности при ПЦД, склонен к рецидивирующему течению и может требовать повторных ревизионных хирургических вмешательств. В силу отсутствия мукоцилиарного клиренса и дренирования секрета только под действием силы гравитации наибольшие проблемы сопряжены с верхнечелюстной пазухой, которая является наибольшей по объему, а ее естественное соустье находится в самой верхней точке медиальной стенки. В связи с этими особенностями

некоторые авторы рекомендуют наложение антростомы не в среднем, а в нижнем носовом ходе

3.3 Иное лечение

3.3.1 Нутритивная поддержка

- В связи с возможным развитием гипотрофии у некоторых пациентов с ПЦД, рекомендуется индивидуальная коррекция рациона на основе оценки нутритивного статуса с целью обеспечения нормального развития детям и поддержания общего состояния взрослых пациентов [210]

(УУР – С, УДД –5)

Комментарии: *Диета должна обеспечивать адекватное количество энергетических и питательных компонентов.*

Чаще всего у пациентов с ПЦД обнаруживается дефицит витамина D.

3.3.2 Кинезитерапия

- Пациентам с первичной цилиарной дискинезией рекомендовано проведение кинезитерапии (КНТ) по индивидуальной программе (методики дренирования бронхиального дерева и лечебная физкультура) с целью улучшения эвакуации мокроты [211, 212, 213, 214, 215].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: *Кинезитерапия - один из важных компонентов комплексного лечения детей с первичной цилиарной дискинезией. Главная цель проведения кинезитерапии — очищение бронхиального дерева от мокроты, эвакуация которой нарушена в связи с нарушением или отсутствием активности ресничек цилиарного эпителия при ПЦД. При отсутствии адекватного мукоцилиарного клиренса создаются условия для развития инфекции в бронхолёгочной системе [211, 212, 213, 214, 215]. Основными методиками КНТ являются:*

- o постуральный дренаж;*
- o перкуSSIONный массаж грудной клетки;*
- o активный цикл дыхания;*
- o дренажные положения;*
- o аутогенный дренаж;*
- o терапия, с помощью дыхательных тренажеров, создающих положительное давление на выдохе, в том числе, с контролем и регулированием этого давления (специальные маски, PARI PEP I, PEP S системы, Тренажер дыхательный с переменным положительным давлением на выдохе PARI o-PEP тип 018 (флаттер) и др.);*

Кинезитерапия назначается всем пациентам с момента постановки диагноза, индивидуально в соответствии с распространённостью и локализацией процесса.

У грудных детей обычно применяют пассивную технику кинезитерапии, включающую:

- o специальные дренажные положения, в которых улучшается эвакуация слизи из лёгких;*
- o контактное дыхание;*
- o массаж с лёгкой вибрацией и поглаживанием;*
- o клопфмассаж (постукивание в 8-ми точках грудной клетки);*
- o занятия на гимнастическом мяче;*
- o дыхание с помощью маски, создающей положительное давление на выдохе;*

Эффективность тех или иных методов КНТ варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов с первичной цилиарной дискинезией. Чем младше ребёнок, тем более пассивные методики дренирования следует использовать. Новорождённым выполняют только перкуссии и компрессию грудной клетки. По мере роста ребёнка следует постепенно вводить более активные методики, обучая пациентов технике контролируемого откашливания.

- Пациентам с первичной цилиарной дискинезией рекомендуются регулярные занятия лечебной физкультурой с целью улучшения эвакуации мокроты, укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [211, 213, 214, 215, 216].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: *с раннего детства (начиная 3-х лет) необходимо стимулировать пациентов заниматься динамическими видами спорта, связанными с нагрузками средней интенсивности, особенно сопряжёнными с пребыванием на свежем воздухе. Физические упражнения облегчают очищение поражённых участков от мокроты и развивают дыхательную и общую мускулатуру. Некоторые упражнения укрепляют грудную клетку и исправляют осанку [215].*

В редких случаях тяжесть состояния пациента полностью исключает возможность занятия физическими упражнениями. Поэтому вопросы спортивной активности (выбор вида спорта и нагрузки) должен решать лечащий врач.

Пациентам с первичной цилиарной дискинезией не следует заниматься особенно травматичными видами спорта (тяжёлая атлетика, футбол, хоккей и т.п.), поскольку длительное ограничение физической активности, связанное с восстановлением после травмы, неблагоприятно сказывается на дренажной функции лёгких.

Пошаговое очищение дыхательных путей представлено в Приложении А3.10.

3.1.3 Терапия дыхательной недостаточности

Дыхательная недостаточность - это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови меньше 60 мм рт.ст. (SpO_2 90%) и/или парциальное напряжение углекислого газа больше 45 мм рт.ст.

По времени развития различают острую (нарастание симптомов в течение часов или дней) и хроническую (в течение недель или месяцев) ДН. С клинической точки зрения целесообразно еще выделять острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (ОДН на фоне ХДН).

Причина развития хронической ДН у пациентов с ПЦД - структурные изменения легких, которые развиваются вследствие хронического бронхолегочного процесса и приводящие к снижению абсолютной площади газообмена. Причиной развития ОДН – обострение хронического гнойного бронхолегочного процесса в легких, легочное кровотечение, пневмоторакс. Причиной для развития ОДН могут быть и общими, в частности развитие вирусной пневмонии в разгар эпидемии гриппа.

Другим, важным компонентом в развитии ДН у пациентов с ПЦД является слабость и утомление дыхательной мускулатуры, очень часто сопровождающие тяжелое течение заболевания.

- Рекомендовано пациентам с ПЦД проведение кислородотерапии при $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. в покое, или при $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. в покое, но при наличии отеков, полицитемии, легочной гипертензии [127, 141, 217, 218].

(УУР – С, УДД – 5).

Комментарии: «Золотой» стандарт диагностики нарушений газообмена – забор анализ крови на исследование кислотно-основного состояния и газов крови из лучевой артерии.

- Кислородотерапия рекомендована не менее 15-24 часов в день
- Целевой уровень: SpO_2 90-92%

- Рекомендовано рассмотреть проведение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) пациентам с ПЦД при дыхательной недостаточности по общим принципам и подходам к данному виду терапии. Цель проведения НИВЛ - нормализация или улучшение газообмена. [219].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: к положительным эффектам НИВЛ также можно отнести эффект улучшения дренажа мокроты за счет значительного улучшения коллатеральной вентиляции

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Для улучшения общего состояния пациента следует соблюдать меры профилактики обострений, а лечебные мероприятия должны проводиться комплексно и в полном объеме, включать регулярные курсы реабилитации.

- Рекомендуется: регулярное проведение курсов реабилитации всем пациентам с ПЦД с целью улучшения функции легких, увеличения толерантности к физическим нагрузкам, снижения количества обострений и госпитализаций, улучшения качества жизни (услуги перечислены в комментарии)[2, 141].

(УУР – С, УДД –5)

Комментарий: *Медицинскую реабилитацию можно начинать на любой стадии заболевания с целью сведения к минимуму тяжести болезни и симптомов, она должна быть индивидуализированной и ориентированной на потребности пациента.*

Реабилитация проводится согласно приказу Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» (у взрослых) или согласно приказу Минздрава России от 23 октября 2019 г. № 878н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации детей» с соблюдением всех описанных в них принципов и включает: модификацию образа жизни, самообразование по вопросам особенностей течения заболевания, физическую реабилитацию (кинезитерапию), использование физических факторов, использование методов основанных на БОС, корректировку питания и психологическую поддержку. Возможно включать в программу реабилитацию в санаторно-курортных учреждениях в местных санаториях и на климатолечебных курортах.

Медицинская реабилитация пациентов данного профиля осуществляется специалистами мультдисциплинарной бригады включающей, например: врача-педиатра/врача-терапевта, врача пульмонолога, врача по медицинской реабилитации/врача физической и реабилитационной медицины/врача по лечебной физкультуре/врача-физиотерапевта, медицинскую сестру, при возможности - медицинского психолога, врача-диетолога, специалиста по эргореабилитации (эргоспециалиста)/специалиста по физической реабилитации (кинезиоспециалиста).

- Рекомендуется селективное включение в программу реабилитации пациентов с ПЦД дыхательные и релаксационные тренинги на основе БОС по контролю фаз дыхания и частоты сердечных сокращений (Лечебная физкультура с биологической обратной связью при

заболеваниях бронхолегочной системы) с целью укрепления дыхательной мускулатуры, повышения эмоционального тонуса пациента [220, 221, 222].

(УУР – С, УДД – 5)

Психолого-педагогическая реабилитация семьи ребенка с первичной цилиарной дискинезией

Согласно результатам анализа ряда современных научных исследований качества жизни детей и подростков с первичной цилиарной дискинезией, большинство авторов считают наиболее значимыми негативными психофизическими последствиями болезни, ограничивающими социальное функционирование больного, следующие: расстройство дыхательной функции и нарушение газообмена, патология сна и высокий риск апноэ, периодически возникающие головные боли и воспаления среднего уха различной степени выраженности [223, 224].

В силу хронической астении у детей наблюдаются неустойчивость эмоционально-волевой регуляции и концентрации внимания, ухудшение динамических показателей мышления, снижение работоспособности. В случае тяжелого рецидивирующего течения болезни и отсутствия своевременного лечения у детей развивается кондуктивная тугоухость, что приводит к нарушению речевого развития и коммуникативным трудностям, проблемам социальной адаптации [225, 226].

По мере взросления социальные проблемы трансформируются и к старшему подростковому возрасту у лиц с первичной цилиарной дискинезией нередко появляется пессимистическое отношение к профессиональному будущему и отказ от планирования семьи в силу ограничения фертильности и невозможности иметь детей [227].

Исследования психологического состояния родителей детей с первичной цилиарной дискинезией свидетельствуют о высоком уровне стресса (тревоги, депрессии), особенно в первые годы жизни ребенка, на этапе постановки диагноза, что может продолжаться несколько месяцев, а также проблемам адаптации к новой жизненной ситуации, необходимости приобретения специальных навыков по уходу за ребенком с редким заболеванием и подбором оптимального для него стиля воспитания [228].

Целью психолого-педагогической помощи является создание соответствующих психофизическим возможностям ребенка психолого-педагогических условий для удовлетворения индивидуальных психологических и особых образовательных потребностей.

- Рекомендовано пациентам с ПЦД при возможности проведение приема (тестирования, консультации) медицинского психолога первичного/повторных с целью улучшения адаптации пациента [223, 224, 226, 229].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: Психолого-педагогическая помощь реализуется по следующим направлениям: психолого-педагогическая диагностика, разработка индивидуальной программы психолого-педагогического сопровождения и ее реализация, оценка эффективности психолого-педагогической помощи и внесение изменений в содержание индивидуальной программы.

Диагностическое обследование включает следующие направления:

- **анализ и оценка физического функционирования ребенка и степени ограничений жизнедеятельности** по результатам изучения медицинской документации, **оценка познавательного развития** для определения актуального способа мышления, особых образовательных потребностей и правильного выбора образовательного маршрута и содержания обучения (при необходимости АООП) с помощью методики диагностики познавательного развития (Стребелева Е. А., Лазуренко С. Б., Закрепина А. В.); теста интеллекта Дж. Векслера [230, 231];

- **изучение индивидуально-личностных характеристик и психологического состояния с целью установления возрастных и индивидуальных психологических потребностей** [«Лист наблюдений» (Check-list) Т. Ахенбаха; опросник самооотношения Пирса-Харриса; методика «Три желания» (А. М. Прихожан, Н. Н. Толстых)]; «Незаконченные предложения» (В. Михал), Методика изучения самооценки Т. В. Дембо, С. Я. Рубинштейн [232, 233, 234];

- **оценка социальной ситуации развития и ее соответствия потребностям и психофизическим возможностям ребенка** («Родительское сочинение» А. А. Шведовской, методика Рене Жиля, анкета комплаентности Мориски-Грина) [234, 235, 236].

Содержание психолого-педагогической помощи определяется физическим функционированием, возрастными и психологическими потребностями ребенка, социальной ситуацией развития, а также организацией процесса лечения.

Для пациентов с достаточным психофизическим функционированием, преимущественно с легким либо среднетяжелым течением болезни в стадии медикаментозной ремиссии, незначительными социальными ограничениями, обусловленными снижением работоспособности и режимом лечения, психолого-педагогическая помощь включает в себя мониторинг психологического состояния и решение актуальных психологических трудностей, профилактику возникновения устойчивых социально-психологических проблем. Особое внимание уделяется оценке степени соответствия образа жизни, режима педагогической нагрузки, жизненных и профессиональных планов психофизическим возможностям ребенка и формированию приверженности лечению.

Детям с ограничением психофизического функционирования, что обусловлено рецидивирующим течением болезни, психолого-педагогическое сопровождение реализуется регулярно как в очной, так и дистанционной формах с целью оптимизации социальной ситуации развития и удовлетворения индивидуальных психологических и образовательных потребностей. Содержание, форма и режим педагогических и психологических занятий определяется индивидуально на каждом этапе возрастного развития с учётом состояния здоровья, методов и организации медицинской помощи.

Пациенты с низким психофизическим функционированием в силу тяжелого физического и психологического состояния, вплоть до выраженного истощения и приглушения психологических потребностей, нуждаются в психологической помощи для улучшения эмоционального состояния, поддержки и активизации возрастных видов деятельности, в том числе общении со сверстниками, удовлетворении индивидуальных интересов и способностей. Деятельность специалистов педагогического профиля направлена на расширение кругозора ребенка и освоение содержания образовательной программы, рекомендованной медико-психолого-педагогической комиссией с учетом мнения родителей.

Для оптимизации социальной ситуации развития, формирования конструктивного отношения родителей к ситуации болезни ребенка, повышения качества ухода и выполнения врачебных назначений на всех этапах его лечения осуществляется семейное консультирование, просветительская и образовательная работа с родителями/законными представителями [228].

Психолого-педагогическое сопровождение семьи ребенка с первичной цилиарной дискинезией реализуется командой специалистов с высшим психологическим и педагогическим образованием: детские и семейные психологи, медицинские психологи.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

- Рекомендуется генетическое консультирование родителей детей с ПЦД (прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный/повторные) при планировании последующих беременностей с целью минимизации риска рождения больного ребенка [237].

(УУР – С, УДД – 5)

5.2 Вакцинация, профилактика обострений и противоэпидемические меры

- Вакцинацию у пациентов с ПЦД рекомендовано проводить в соответствии с национальным календарем прививок, в том числе, против коклюшной инфекции.

Рекомендуется также иммунизация против пневмококка и гемофильной инфекции, а также ежегодная вакцинация от гриппа [25].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: Пациентам с ПЦД иммунизацию проводят в свободном от обострений периоде, в том числе на фоне длительной антибактериальной и иной (кроме высоких доз иммуносупрессивной) терапии.

- Пациентам с ПЦД рекомендована вакцинация против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) в соответствии с инструкциями к препаратам с целью профилактики данной инфекции [238].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: у пациентов с ПЦД отсутствуют особые противопоказания для вакцинации коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19)

- Рекомендовано пациентам с ПЦД избегать курения (в т.ч., пассивного), воздействия других аэрополлютантов и веществ, раздражающих дыхательные пути с целью предотвращения повреждения слизистой оболочки дыхательных путей и стимулирования гиперпродукции слизи [237].

(УУР – С, УДД – 5)

- Рекомендовано соблюдение противоэпидемического режима, проведение контроля и мониторинга инфекции у пациентов с ПЦД с целью предотвращения перекрестного инфицирования, своевременного выявления и адекватной терапии [28].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии: Отсутствие в РФ данных, касающихся эпидемиологии инфекционных осложнений при ПЦД, не позволяет разработать строгие рекомендации для профилактики инфекции при ПЦД. В связи с этим в данных клинических рекомендациях представлены некоторые положения из первого международного консенсуса по профилактике и контролю инфекции при ПЦД, принятого в 2020 году «BEAT-PCD» (Better Experimental Approaches to Treat PCD), включающего значимые положения, которые касаются микробиологической диагностики, показаний для лечения инфекций и действий, направленных на улучшение профилактики и инфекционного контроля у пациентов с ПЦД [28]. Основные положения консенсуса:

- регулярно проводить исследование на селективных средах для *Pseudomonas aeruginosa* каждого образца мокроты или секрета из дыхательных путей;
- все центры для пациентов с ПЦД должны иметь возможность отправлять образцы мокроты для идентификации и генотипирования микроорганизмов в референс лабораторию;

- осуществлять посевы образцов секрета из дыхательных путей от пациентов с ПЦД не менее 4 раз в год;
- осуществлять исследование на НТМ не реже одного раза в год и дополнительно при любом необъяснимом ухудшении функции легких;
- осуществлять обязательное генотипирование при первом положительном посеве *Burkholderia ceracia* complex;
- необходимо отделять пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* в амбулаторных и стационарных условиях;
- необходимо отдельно принимать и госпитализировать пациентов с НТМБ инфекцией в амбулаторных и стационарных условиях;
- также необходимо отдельно принимать и госпитализировать пациентов с MRSA в амбулаторных и стационарных условиях;
- пациентов с инфекцией *B. ceracia* complex в амбулаторных и стационарных условиях необходимо принимать и госпитализировать отдельно;
- лечебные центры, где осуществляют прием пациентов с ПЦД, должны иметь инструкции, где описаны правила разделения пациентов с ПЦД с хроническими инфекциями легких различной этиологией;
- во время пандемии COVID-19 в отношении мероприятий за пределами больницы: если более одного пациента с ПЦД посещают мероприятия в помещении, они должны держаться на расстоянии не менее 2 м и носить маску независимо от статуса заражения;
- пациенты с выявленной вирусной инфекцией или с симптомами респираторной инфекции должны быть временно изолированы в амбулаторных и стационарных условиях или, по крайней мере, носить маску;
- необходимо подвергать дезинфекции процедурные кабинеты и кабинеты, где осуществляется прием пациентов, между приемом пациентов и в конце дня, с использованием дезинфицирующих / моющих средств;
- пациентов, из верхних и нижних дыхательных путей которых высевают *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *S. aureus* (MSSA), нет необходимости разделять в амбулаторных и госпитальных условиях.

Таким образом, может быть достигнут консенсус по микробиологической диагностике, показаниям для лечения инфекций, и учитывающим аспекты разделения пациентов с инфекциями различной этиологии, включая возбудителя COVID-19.

По микробиологической диагностике консенсус может быть достигнут относительно ряда профилактических мер, принимаемых для ограничения распространения инфекций,

вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *V. seracía complex* и НТМ, включая раннее выявление инфекции путем исследования не менее четырех образцов секрета из дыхательных путей пациентов с ПЦД в течение года в соответствии с модифицированными критериями Лидса для определения хронической инфекции *P. aeruginosa* [26] и использования конкретных микробиологических лабораторных методов, таких как культивирование на селективных средах и проведение генотипирования для повышения точности микробиологической диагностики.

Относительно разделения пациентов был достигнут консенсус, включающий разделение внутри и за пределами больницы, если у пациента есть идентифицированная инфекция, вызванная *P. aeruginosa*, *V. seracía complex*, НТМБ или MRSA, даже при первом положительном высеве. В настоящее время нет четких доказательств передачи *P. aeruginosa* от пациента к пациенту между пациентами с ПЦД. Однако передача мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa* между пациентами с МВ является хорошо известной проблемой [238]. Из опыта лечения МВ также известно, что некоторые типы клонов могут передаваться другим пациентам, например пациентам с ХОБЛ. Поэтому рекомендуется избегать любого прямого контакта между пациентами с МВ, как в больнице, так и за ее пределами [239, 240].

Поскольку также необходимо исследовать не менее четырех образцов секрета из дыхательных путей в год, последний положительный результат посева секрета из дыхательных путей может быть получен 3 месяца назад или более. Следовательно, существует потенциальный риск передачи патогенов, если ими пациент был инфицирован позже, чем исследован последний образец секрета из дыхательных путей. Чтобы свести к минимуму этот риск, необходимо, чтобы пациент прислал образец секрета из дыхательных путей за неделю до амбулаторного визита, чтобы можно было узнать о любом изменении инфекционного статуса в день приема пациента. Однако следует отметить, что медленно растущие патогены в образце могут не определяться из-за чрезмерного роста более быстрорастущих бактерий, если они присутствуют в небольших количествах.

30-минутный перерыв между посещениями пациентов с ПЦД независимо от инфекционного статуса, который мог бы минимизировать передачу, не привел к достижению консенсуса, поскольку такой перерыв слишком сложно соблюдать из-за логистики в различных местах.

В некоторых медицинских организациях могут быть общие помещения для пациентов с МВ и пациентов с ПЦД, и в этих организациях следует учитывать соблюдение строгих правил разделения пациентов с ПЦД согласно консенсусу «BEAT-PCD» (Better Experimental Approaches to Treat PCD) [28]:

Консенсус был достигнут в отношении необходимости сегрегации, если пациенты были инфицированы *P. aeruginosa* и *B. cereacia complex*, MRSA и NTM, тогда как не было достигнуто консенсуса в отношении предложения сегрегации для пациентов, инфицированных *A. xylosoxidans*, или пациентов с положительными результатами посева *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *S. aureus* (MSSA). Социальное дистанцирование не менее 2 м между пациентами с ПЦД и использованием лицевых масок пациентами во время встреч в помещении, включая более одного пациента с ПЦД, было предложено после вспышки COVID-19 [28] и широко используемым среди большинства людей во всех повседневных жизненных ситуациях [241].

Консенсус относительно профилактических мероприятий касался методов дезинфекции. Во избежание общего распространения микроорганизмов на других пациентов было предложено дезинфицировать палату пациента между посещениями и в конце дня зарегистрированным дезинфицирующим/моющим средством. В соответствии с руководящими принципами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) медицинский персонал также должен соблюдать гигиену рук перед входом в палату и при выходе из комнаты пациента, до или после прямого контакта с пациентом, перед надеванием перчаток и после снятия перчаток при медицинских процедурах, после контакта с кожей пациента, слизистыми оболочками, мокротой или другими биологическими жидкостями, а также после контакта с медицинским оборудованием рядом с пациентом, которое может быть загрязнено биологическими жидкостями из дыхательных путей [242].

Обеспечение профилактики перекрестной инфекцией, например, *P. aeruginosa* между пациентами с ПЦД привела к использованию масок. Ранее было показано, что использование масок для лица эффективно для уменьшения выделения потенциально инфекционных аэрозолей, содержащих *P. aeruginosa*, у пациентов с МВ [243, 244], как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях [245].

5.3 Ведение пациентов и диспансерное наблюдение

Первичная диагностика и подбор терапии осуществляется в условиях специализированного пульмонологического стационара или отделения (пациенты с нетяжелым течением, особенно при катamnестическом наблюдении могут быть госпитализированы в дневной стационар), ведение пациентов совместно со специалистом врачоториноларингологом и, по показаниям, с врачом-сурдологом-оториноларингологом, при наличии признаков легочной гипертензии – с врачом-детским кардиологом/врачом-кардиологом. Срок пребывания в среднем может составить 14-21 день.

В амбулаторно-поликлинических учреждениях при подозрении на ПЦД участковые врачи-педиатры направляют больных на консультацию к врачу-пульмонологу.

Частота визитов пациента с первичной цилиарной дискинезией устанавливается индивидуально в зависимости от тяжести течения. В среднем контрольные осмотры пациентов с ПЦД должны проводиться не реже 2-х раз в год (по показаниям - чаще), с одновременным исследованием функции внешнего дыхания, проведением пульсоксиметрии. Проведение ЭхоКГ с доплеровским анализом и контроль КТ легких рекомендуется в среднем 1 раз в 2 года).

- Рекомендовано диспансерное наблюдение пациентов с ПЦД (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/врача-терапевта/врача-пульмонолога) с целью проведения адекватной своевременной терапии, контроля за лечением, улучшения качества и продолжительности жизни (Примерный план динамического наблюдения и мониторингования пациентов с ПЦД представлен в таблице 9) [25].

(УУР – С, УДД – 5)

Комментарии:

Таблица 9. Перечень лабораторных и инструментальных исследований и консультаций специалистов, осуществляемых в среднем при динамическом наблюдении пациентов с ПЦД

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии и бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Жалобы, анамнез	+	+	+			
Антропометрия с оценкой по процентильным рядам и динамикой	+	+	+			
Клинический осмотр (прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога (или врача-педиатра/врача-терапевта) первичный и повторные)	+	+	+			
Спирометрия ¹ (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	+	+	+			

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии и бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Спирометрия с пробой с бронхолитиком ¹ (исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов)	+					+
Бодиплетизмография ¹	+					+
Пульсоксиметрия	+/-	+	+			
Общий анализ крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый)	+	+	+			
Биохимический анализ крови ¹ (анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня глюкозы в крови)	+		+	+		
Микробиологический анализ мокроты (наименования услуг в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг см. комментарий в разделе 2.3. «Лабораторная диагностика»)	+	+	+			+
Обследование на НТМБ (услуги - см. подраздел 2.3.1)					+	
Исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови						+
Электрокардиография (ЭКГ)	+			+		+
Эхокардиография (ЭХО- КГ)	+			+		
Рентгенография органов грудной клетки (рентгенография легких)	+					+
Компьютерная томография органов грудной полости/ Спиральная компьютерная томография легких					+/-	+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии и бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Магнитно-резонансная томография органов грудной полости						+
КТ пазух носа (с 5 лет) (компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани) ¹	+					+
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичная/повторные	+			+ ²		
Эндоскопия носоглотки (эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки)	+			+ ²		+
Тональная пороговая аудиометрия (регистрация вызванной отоакустической эмиссии и/или регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, ASSR-тест) ¹	+			+ ²		+
Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный/повторные						+
Контроль навыков кинезитерапии и использования дыхательных тренажеров и приборов		+	+			
Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга первичный/повторные, специализирующегося в трансплантологии						+
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога (врача-детского кардиолога) первичный/повторные	+					+
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога (врача-уролога-андролога детского) первичный и повторные						+

Вид обследования	При первичном обращении	Плановый визит (каждые 3 мес. При наличии бронхоэктазов и дыхательной недостаточности)	Плановый визит (каждые 6 месяцев при отсутствии и бронхоэктазов и ДН)	Ежегодно	Каждые 2 года	По показаниям
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичная и повторные						+ (только лицам женского пола)
Рекомендации по лекарственному обеспечению, внесение изменений заявку по лекарственному обеспечению		+				
Годовой эпикриз (выписка для МСЭ) с рекомендациями и планом наблюдения на год				+		
Подписание информированного согласия и внесение данных пациента в регистр				+		

Примечания:

¹ В отдельных возрастных группах с учетом возраста и возможности выполнения маневра

² При наличии полисинусита и полипов носа – чаще

6. Организация оказания медицинской помощи

При оказании медицинской помощи пациентам с ПЦД необходимо использовать мультидисциплинарный подход, что обусловлено как тяжестью состояния, так и поражением различных органов и систем.

Пациентам с ПЦД, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведение пациентов с ПЦД предпочтительно проводить в специализированных центрах.

Следует, при возможности, использовать стационарозамещающие технологии.

Динамическое наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях при оказании первичной медико-санитарной помощи осуществляет врач-педиатр участковый (врач-педиатр, или врач-пульмонолог, которые прошли соответствующий тематический курс в рамках программ непрерывного медицинского образования, и/или имеют опыт ведения пациентов с данной нозологией; консультации специалистов – по показаниям) с частотой, определяемой тяжестью состояния пациента и имеющимися осложнениями болезни (1 раз в 1-3 месяца или по показаниям). Впервые диагностированные пациенты или пациенты с

тяжелыми формами заболевания должны наблюдаться чаще (ежемесячно), пациенты с легким или атипичным течением ПЦД могут наблюдаться реже (каждые 6-12 мес.).

Наблюдение за пациентом и контроль состояния необходимо осуществлять регулярно в условиях дневного стационара. Госпитализация проводится по показаниям в круглосуточный стационар (в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение, в штате которого есть специалисты, имеющие опыт ведения пациентов с данной нозологией). Пациента госпитализируют в палату с учетом подтвержденного ранее микробиологического пейзажа (особенно для *P. aeruginosa*, *B. ceracia complex*, *MRSA*, *Achromobacter spp.*, нетуберкулезных микобактерий, хронический аспергиллеза), при возможности – индивидуальный бокс. В зависимости от состояния пациента срок госпитализации может составить от 4 до 21 дня.

Пациенты с ПЦД, нуждающиеся в стационарном лечении в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи, направляются по медицинским показаниям в пульмонологическое, инфекционное или иное отделение (по показаниям, условия – указаны выше) медицинской организации врачом скорой медицинской помощи, врачом-педиатром участковым/врачом-терапевтом участковым, врачом-пульмонологом или иным специалистом амбулаторно-поликлинического звена.

Пациентов с ПЦД, нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, в стационарных условиях, по медицинским показаниям направляют в соответствующее отделение медицинской организации врач-пульмонолог или врач-педиатр.

Маршрутизация пациента детского возраста во взрослую сеть – во взрослый центр ПЦД, осуществляется к 18 годам.

Пациенты с ПЦД получают:

- в рамках первичной медико-санитарной помощи – плановую и неотложную амбулаторно-поликлиническую и первичную специализированную помощь (соответствующего профиля, по показаниям и в зависимости от тяжести состояния, а также, при необходимости, в т.ч., при неотложных/экстренных ситуациях - скорую медицинскую помощь);

- в рамках специализированной медицинской помощи – специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствующих условиях дневного или круглосуточного стационара.

При направлении в отделение (центр или кабинет), специализирующийся на пациентах с ПЦД, врачом-педиатром участковым или врачом другой специальности предоставляется выписка из амбулаторной карты (истории болезни) с указанием предварительного (или

заключительного) диагноза, сопутствующих заболеваний, а также имеющихся результатов лабораторных и функциональных исследований.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Исходы и прогноз

Определяющими факторами являются своевременное установление диагноза и адекватная терапия.

Прогноз зависит от объема и характера поражения легких и, у большинства пациентов при правильном систематическом лечении и регулярном проведении реабилитационных мероприятий относительно благоприятный. При дыхательной недостаточности может быть показана трансплантация легких

Обострения хронического воспалительного процесса в легких и околоносовых пазухах могут существенно снижать качество жизни пациентов.

Для взрослых пациентов мужского пола характерно первичное бесплодие или сниженная фертильность вследствие отсутствия или недостаточного количества (%) подвижных сперматозоидов.

Женщины с ПЦД могут иметь нормальную фертильность, однако в некоторых случаях способность к репродукции (фертильность) снижена, при этом отмечаются случаи внематочной беременности [20].

Критерии оценки качества оказания медицинской помощи

Таблица 10.

Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	Дети\взрослые
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 11.

Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Выполнение
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога и/или врача-педиатра, врача - терапевта, специализирующегося на пациентах с ПЦД	Да/нет
2.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости/спиральная компьютерная томография легких при установлении диагноза, далее - по показаниям	Да/нет
3.	Выполнено микробиологическое исследование мокроты (индуцированной мокроты, трахеального аспирата), если не было проведено в течение предшествующих 6 месяцев (минимум)	Да/нет
4.	Выполнено исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных легочных объемов) (при отсутствии противопоказаний) при диагностике и далее не реже 2 раз в год для пациентов с бронхоэктазами и 1 раз в год без бронхоэктазов.	Да/нет
5.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога при установлении диагноза , при обострении хронического риносинусита и отита.	Да/нет
6.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача – сурдолога- оториноларинголога при установлении диагноза , при снижении слуха, после применения аминогликозидов	Да/нет
7.	Выполнено исследование газов крови или пульсоксиметрия при диагностике и при госпитализации в стационар	Да/нет

8.	Выполнена терапия противомикробным(и) препаратами системного действия при обострении хронического воспалительного бронхолегочного процесса согласно чувствительности выявленного возбудителя или анамнестическим данным о возбудителе и его чувствительности	Да/нет
----	--	--------

Список литературы

1. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 2nd Edition Editors Ernst Eber, Fabio Midulla 2021 European Respiratory Society 915P
2. J.S.A. Lucas, W.T. Walker, C.E. Kuehni, R. Lazor European Respiratory Society Monograph Orphan Lung Diseases Edited by J-F. Cordier. Chapter 12. Primary ciliary dyskinesia. 2011; Vol. 54: 201-217.
3. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, Dell S, Eber E, Escudier E, Hirst RA, Hogg C, Jorissen M, Latzin P, Legendre M, Leigh MW, Midulla F, Nielsen KG, Omran H, Papon JF, Pohunek P, Redfern B, Rigau D, Rindlisbacher B, Santamaria F, Shoemark A, Snijders D, Tonia T, Titieni A, Walker WT, Werner C, Bush A, Kuehni CE. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017 Jan 4;49(1):1601090.
4. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of ERS Task Force report. *Breathe* 2017; Sept 13(3): 166-178.
5. Nussbaumer M, Kieninger E, Tschanz SA, Savas ST, Casaulta C, Goutaki M, Blanchon S, Jung A, Regamey N, Kuehni CE, Latzin P, Müller L. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: discrepancy according to different algorithms. *ERJ Open Res*. 2021 Nov 1;7(4):00353-2021.
6. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13878&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kartagener-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&title=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13878&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Kartagener-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&title=Primary-ciliary-dyskinesia--Kartagener-type--Kartagener-syndrome-&search=Disease_Search_Simple).
7. Antony D, Brunner HG, Schmidts M. Ciliary Dyneins and Dynein Related Ciliopathies. *Cells*. 2021 Jul 25;10(8):1885. doi: 10.3390/cells10081885
8. Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):569-76. doi: 10.1586/17476348.2016.1165612
9. O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child* (2010) 95:51–2.10.1136/adc.2009.158493.
10. Werner C., Onnebrink J.G., Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*, 2015; Jan 22; 4(1): 2. DOI: 10.1186/s13630-014-0011-8.
11. Mitchison HM, Smedley D. Primary ciliary dyskinesia: a big data genomics approach. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):423-425. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00009-1

12. Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. Медицинский совет. 2021;(1):276-285. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285.
13. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. Chapelin C, Coste A, Reinert P, Boucherat M, Millepied MC, Poron F, Escudier E. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(10 Pt 1):854.
14. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr.* 2014 Dec 10;14:4. doi: 10.1186/s12887-014-0299-y.
15. Ullmann N, Porcaro F, Petreschi F, Cammerata M, Allegorico A, Negro V, Cutrera R. Noncystic fibrosis bronchiectasis in children and adolescents: Follow-up over a decade. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Sep;56(9):3026-3034. doi: 10.1002/ppul.25553.
16. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med.* 2016 Sep;37(3):449-61. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.008.
17. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Киян Т.А., Мизерницкий Ю.Л. Классификация первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2023;33(6):731-738
18. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. // *Eur Respir J*, 2010; 36: 1248–1258. Doi:10.1183/09031936.00001010.
19. E. Vishneva, L. Selimzyanova, E. Sereda Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children ERS Annual Congress 2013, 7-11 September, Barcelona, Spain. P1236
20. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr.* 2017 Jun 9;5:135. doi: 10.3389/fped.2017.00135.
21. Розина Н.Н., Богорад А.Е. Синдром Картагенера у детей. М.: Династия, 2007; 80 с.
22. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Керимов М.Б. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей. *Пульмонология* 1991; 2: 20-25.
23. Brown D.E., Pittman J.E., Leigh M.W., Forham L., Davis S.D. Early lung disease in young children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*, 2008; 43: 514-516. DOI: 10.1002/ppul.20792.
24. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2004; 169(4): 459–467.
25. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ, Kimple AJ1, Manion M, Knowles MR, Leigh MW; Genetic Disorders of

- Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Sep 29. doi: 10.1002/ppul.23304
26. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1093.e1–1093.e7. doi:10.1016/j.cmi.2015.08.020.
 27. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. 2015; 191: 316–324. doi: 0.1164/rccm.201409-1672OC.
 28. Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hogg C, Maitre B, Marsh G, Martinu V, Moreno-Galdó A, Mussaffi H, Omran H, Pohunek P, Rindlisbacher B, Robinson P, Snijders D, Walker WT, Yiallourous P, Johansen HK, Nielsen KG. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res*. 2021 Aug 2;7(3):00301-2021.
 29. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J Clin Pediatr*. (2016) 5:57–62. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.57.
 30. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med* (2012) 6:663–82. doi:10.1586/ers.12.60.
 31. Virginie Prulière-Escabasse, Andre Coste, Pierre Chauvin, Brigitte Fauroux, Aline Tamalet, Erea-Noel Garabedian, Estelle Escudier, Gilles Roger. Otologic features in children with primary ciliary dyskinesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Nov;136(11):1121-6. doi: 10.1001/archoto.2010.183.
 32. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia- a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(8):1061–4
 33. Baroody FM. Mucociliary transport in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20: 103–119
 34. Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 653–662; Min YG, Shin JS, Choi SH, et al. Primary ciliary dyskinesia: ultrastructural defects and clinical features. *Rhinology* 1995; 33: 189–193
 35. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary

- dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1103-12. doi: 10.1183/13993003.01551-2015. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26917608
36. Schlemmer F, Hamzaoui A, Zebachi S, Le Thuaut A, Mangiapan G, Monnet I, Boudjema A, Jabot L, Housset B, Bastuji-Garin S, Bassinet L, Maitre B. Etiological Work-Up for Adults with Bronchiectasis: A Predictive Diagnostic Score for Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2021 Aug 6;10(16):3478. doi: 10.3390/jcm10163478
 37. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie.* 2020 Nov;74(11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520
 38. Leber, Amy L., editor. *Clinical microbiology procedures handbook / editor in chief, Amy L. Leber, 4th edition.* Washington, DC: ASM Press, 2016.
 39. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом / С. В. Поликарпова, С. В. Жилина, О. В. Кондратенко [и др.]. – Тверь, 2019. –128 с
 40. Чернуха М. Ю., Аветисян Л. Р., Шагинян И. А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 312–324.
 41. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г., Аветисян Л.Р., Кулястова Д.Г., Сиянова Е.А. и др. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(4):327-334.
 42. Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb K, et al. Improved cultural detection of *Burkholderia cepacia* from sputum in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pathol* 2001;54:803-5.
 43. Рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», 2021 г. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
 44. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Loza E, Perez-Vazquez M, Baquero F, Canton R. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to tobramycin in cystic fibrosis patients: use of highrange Etest strips. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4480-448.
 45. Poole K, Srikumar R. 2001. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem* 1:59–71.

46. Afzelius BA, Ewetz L, Palmblad J, Udén AM, Venizelos N. Structure and function of neutrophil leukocytes from patients with the immotile-cilia syndrome. *Acta Med Scand.* 1980;208(3):145-54. doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01169.x. PMID: 7435256.
47. Cockx, M., Gouwy, M., Ruytinx, P., Lodewijckx, I., Van Hout, A., Knoops, S., Pörtner, N., Ronsse, I., Vanbrabant, L., Godding, V., De Boeck, K., Van Damme, J., Boon, M., & Struyf, S. (2017). Monocytes from patients with Primary Ciliary Dyskinesia show enhanced inflammatory properties and produce higher levels of pro-inflammatory cytokines. *Scientific reports*, 7(1), 14657. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15027-y>.
48. Sayarlioglu H, Dagli CE, Dogan E, Sayarlioglu M, Koksall N. Kartagener's syndrome and polycystic kidney disease. *NDT Plus.* 2009 Apr;2(2):189-90. doi: 10.1093/ndtplus/sfp005.
49. Adams PS, Tian X, Zahid M, et al. Establishing normative nasal nitric oxide values in infants. *Respir Med* 2015; 109: 1126–1130.
50. Collins SA, Behan L, Harris A, et al. The dangers of widespread nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2016; 71: 560–561,
51. Kuehni CE, Lucas JS. Towards an earlier diagnosis of primary ciliary dyskinesia: which patients should undergo detailed diagnostic testing? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1239–1243,
52. Lucas JS, Dimitrov BD, Behan L, et al. Diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 48: 960–961,
53. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601181.
54. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylensstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:1501–1504
55. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 15;171(8):912-30. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST
56. Frey U., Merkus P.J.F.M. Paediatric Lung Function - European Respiratory Monograph 47, March 2010: 137-155
57. Mateos-Corral D, Coombs R, Grasemann H, Ratjen F, Dell SD. Diagnostic value of nasal nitric oxide measured with non-velum closure techniques for children with primary ciliary dyskinesia. *J Pediatr* 2011;159:420–424
58. Eber E., Midulla F. at al. Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook, 1-st edition, 2013: 100-107, 551-559.

59. Harris A, Bhullar E, Gove K, Joslin R, Pelling J, Evans HJ, Walker WT, Lucas JS. Validation of a portable nitric oxide analyzer for screening in primary ciliary dyskinesias. *BMC Pulm Med* 2014;14:18,
60. Marthin JK, Nielsen KG. Hand-held tidal breathing nasal nitric oxide measurement—a promising targeted casefinding tool for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *PLoS One* 2013; 8: e57262.
61. Balfour-Lynn IM, Lavery A, Dinwiddie R. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75: 319–322
62. Pifferi M, Caramella D, Cangioti AM, Ragazzo V, Macchia P, Boner AL. Nasal nitric oxide in atypical primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2007;131:870–873
63. Palm J, Lidman C, Graf P, Alving K, Lundberg J. Nasal nitric oxide is reduced in patients with HIV. *Acta Otolaryngol* 2000;120:420–423,
64. Nakano H, Ide H, Imada M, Osanai S, Takahashi T, Kikuchi K, Iwamoto J. Reduced nasal nitric oxide in diffuse panbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2218–2220,
65. Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto IAM, Serrano E, Didier A. Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases. *Eur Respir J* 1999;13: 307–312
66. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, Baker BR, Shapiro AJ, Brown DE, Lavange LM, Horton BJ, Qaqish B, Carson JL, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:574–581,
67. Shoemark A, Moya E, Hirst RA, et al. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax* 2018; 73: 157–166.
68. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, Chilvers MA, Ferkol TW, Zariwala MA, Sagel SD, Josephson M, Morgan L, Yilmaz O, Olivier KN, Milla C, Pittman JE, Daniels MLA, Jones MH, Janahi IA, Ware SM, Daniel SJ, Cooper ML, Nogee LM, Anton B, Eastvold T, Ehrne L, Guadagno E, Knowles MR, Leigh MW, Lavergne V; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 15;197(12):e24-e39. doi: 10.1164/rccm.201805-0819ST. PMID: 29905515; PMCID: PMC6006411
69. Розина Н.Н., Сухоруков В.С., Мизерницкий Ю.Л., Ружицкая Е.А., Смирнова М.О., Захаров П.П. Диагностика цилиарной дискинезии с использованием фазово-контрастной

- и компьютеризированной световой микроскопии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 9. М., 2009; 72-77.
70. Coles JL, Thompson J, Horton KL, et al. A Revised Protocol for Culture of Airway Epithelial Cells as a Diagnostic Tool for Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*. 2020; 9 (11): 1–16. DOI: 10.3390/jcm9113753.
71. Демченко А.Г., Смирнихина С.А. Культуры реснитчатых клеток для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2023;33(2):210-215. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-210-215>
72. Hirst RA, Jackson CL, Coles JL, et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One*. 2014; 9 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
73. Lee DDH, Petris A, Hynds RE, O’Callaghan C. Ciliated Epithelial Cell Differentiation at Air-Liquid Interface Using Commercially Available Culture Media. *Methods Mol Biol*. 2020; 2109: 275–91. DOI: 10.1007/7651_2019_269
74. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A., Goggin P.M., Adam E.C., Coles J.L. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J*. 2016; 47(3): 837—48. doi: 10.1183/13993003.00749-2015.
75. Shoemark A, Pinto AL, Patel MP, Daudvohra F, Hogg C, Mitchison HM, Burgoyne T. PCD Detect: enhancing ciliary features through image averaging and classification. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Dec 1;319(6):L1048-L1060 doi: 10.1152/ajplung.00264.2020
76. Shapiro A., Leigh M. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. *Ultrastruct Pathol*. 2017;41(6):373-385. doi: 10.1080/01913123.2017.1362088
77. Escudier E, Couprie M, Duriez B, Roudot-Thoraval F, Millepied MC, Prulière-Escabasse V, Labatte L, Coste A. Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Nov 1;166(9):1257-62. doi: 10.1164/rccm.2111070. PMID: 12403696,
78. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-Bieryllo Z, De Santi MM, Goggin P, Griffin P, Hegele RG, Hirst RA, Leigh MW, Lupton A, MacKenney K, Omran H, Pache JC, Pinto A, Reinholt FP, Schroeder J, Yiallourous P, Escudier E; representing the BEAT-PCD Network Guideline Development Group. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia (BEAT PCD TEM

- Criteria). *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):1900725. doi: 10.1183/13993003.00725-2019. PMID: 32060067,
79. Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Sep;8(5):434-7. doi: 10.1513/pats.201103-028SD;
80. Primary Ciliary Dyskinesia. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):449-61.
81. Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F, Boucherat M, Roger G, Tamalet A, et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* (2010) 35:1057–63.
82. Pinto, A.L.; Rai, R.K.; Shoemark, A.; Hogg, C.; Burgoyne, T. UA-Zero as a Uranyl Acetate Replacement When Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia by Transmission Electron Microscopy. *Diagnostics* 2021, 11, 1063. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061063>
83. Tang D, Sha Y, Gao Y, Zhang J, Cheng H, Zhang J, Ni X, Wang C, Xu C, Geng H, He X, Cao Y. Novel variants in DNAH9 lead to nonsyndromic severe asthenozoospermia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Feb 20;19(1):27. doi: 10.1186/s12958-021-00709-0.
84. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Jun;77(11):2029-2048. doi: 10.1007/s00018-019-03389-7
85. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. Под научн. ред. рус. перевода Л.Ф. Курило. М.: Капитал-Принт; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/97859051060905_rus.pdf?sequence=34&ua=1
86. Штаут М.И., Шилейко Л.В., Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(4):69-76.
87. Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Шмарина Г.В., Марнат Е.Г., Репина С.А., Красовский С.А., Черных В.Б. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019;20(1):82-90.
88. Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Арифудин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015;16(3):29-39

89. Брагина ЕЕ, Арифалин ЕА, Сенченков ЕП. Генетически обусловленные и функциональные нарушения подвижности сперматозоидов человека. *Онтогенез*, 2016; 47(5): 271–286.
90. С. Ш. Хаят, Е. Е. Брагина, Л.Ф. Курило Ультроструктурное исследование сперматозоидов у пациентов с астенозооспермией. *Андрология и генит.хирургия* 2012; 13(4):54-61
91. Руднева С.А., Черных В.Б. Механизм движения жгутиков сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018;19(3):15-26.
92. Vaccetti B, Collodel G, Estenoz M, Manca D, Moretti E, Piomboni P. Gene deletions in an infertile man with sperm fibrous sheath dysplasia. *Hum Reprod*. 2005;20:2790–4.
93. Chemes EH, Rawe YV. Sperm pathology: a step beyond descriptive morphology. Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. *Hum Reprod Update*. 2003;9(5):405-28.
94. Coutton C, Escoffier J, Martinez G, Arnoult C, Ray PF. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update*. 2015;21:455–85.
95. Konno A., Shiba, K., Cai, C., Inaba K. . Branchial cilia and sperm flagella recruit distinct axonemal components, *PLoS One*. 2015;10(5):e0126005. doi: 10.1371/journal.pone.0126005. eCollection 2015.
96. Lehti MS, Sironen A. Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects. *Biol Reprod*. 2017;97:522–536. doi: 10.1093/biolre/iox096.
97. Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Sep;8(5):434-7. doi: 10.1513/pats.201103-028SD.
98. Linck R., Chemes H., Albertini D. The axoneme: the propulsive engine of spermatozoa and cilia and associated ciliopathies leading to infertility. *Review J Assist Reprod Genet*. 2016 Feb;33(2):141-56. doi: 10.1007/s10815-016-0652-1.
99. Munro NC, Currie DC, Lindsay KS, Ryder TA, Rutman A, Dewar A, Greenstone MA, Hendry WF, Cole PJ. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax*. 1994;49:684–687. doi: 10.1136/thx.49.7.684.
100. Olbrich H, Häffner K, Kispert A, Völkel A, Volz A, Sasmaz G, Reinhardt R, Hennig S, Lehrach H, Konietzko N, Zariwala M, Noone PG, Knowles M, Mitchison HM, Meeks M, Chung EMK, Hildebrandt F, Sudbrak R, Omran H. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left–right asymmetry. *Nature Genetics* 30: ng817, 2002. doi: 10.1038/ng817.
101. Osinka A, Poprzeczko M, Zielinska MM, Fabczak H, Joachimiak E, Wloga D. Ciliary proteins: filling the gaps. Recent advances in deciphering the protein composition of motile ciliary complexes. *Cells*. 2019 doi: 10.3390/cells8070730.

102. Shoemark A, Dixon M, Corrin B, Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Pathol.* 2012;65:267–271. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
103. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 2001: 231.
104. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: «Медпрактика-М», 2012: 176.
105. Савушкина О.И., Черняк А.В. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2017. – 192с..
106. Стручков П.В., Дроздов Д.В., Лукина О.Ф. Спирометрия: руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 112 с.,
107. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
108. Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 2007; 175 (12): 1304-1345.
109. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009 Dec;34(6):1264-76.
110. Green K, Buchvald FF, Marthin JK, Hanel B, Gustafsson PM, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2012; 67: 49–53,.
111. Strippolu M.P. et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J* 2012; 39:1482-1491
112. Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2015; 70:339–345.
113. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement - *Am. J. Respir. Crit.Care Med.* 2019; 200 (8): 70-88.

114. Стручков П.В, Винницкая Р.С., Люкевич И.А. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания. М., 1996. 72 с.
115. Кольцун С.С. Методы определения остаточного объема легких // Функциональная диагностика. 2003. №1. С.65–76.
116. Черняк А.В. Измерение легочных объемов //Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2009. с.36–62.
117. Савушкина О.И, Черняк А.В., Науменко Г.В. Бодиплетизмография: теоретические и клинические аспекты. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, 2014. 45 с.
118. .Quanjer P.H. Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yemault J-C. Lung volumes and forced ventilator flows. Report Working Party Standartization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. 1993. Vol.6, Suppl.16. P.5–40.
119. Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole body plethysmography // Lung function testing / R.Gosselink, H.Stam (eds) // Eur. Respir. Monogr. 2005. Vol.10. P.15-43.
120. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №5. P.948–968.
121. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P.,van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №3. P.511–522.
122. Robinson P.D. Goldman M.D.Gustafsson P.M Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease Respiration 2009;78:339–355 <https://doi.org/10.1159/000225373>,
123. Robinson, P. D. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur. Respir. J., 2013, 41: 507–522.
124. Usemann J, Yammine S, Singer F, Latzin P. Inert gas washout: background and application in various lung diseases. Swiss Med Wkly. 2017 Aug 16;147: 14483. doi: 10.4414/smw.2017.14483. eCollection 2017.PMID: 28871575.
125. Kinghorn B, McNamara S, Genatossio A, Sullivan E, Siegel M, Bauer I, Clem C, Johnson RC, Davis M, Griffiths A, Wheeler W, Johnson K, Davis SD, Leigh MW, Rosenfeld M, Pittman J. Comparison of Multiple Breath Washout and Spirometry in Children with

- Primary Ciliary Dyskinesia and Cystic Fibrosis and Healthy Controls. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep;17(9):1085-1093. doi: 10.1513/AnnalsATS.201905-375OC. PMID: 32603187 Abstract.
126. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS, Eber E, Karadag B, Pohunek P, Zivkovic Z, Escribano A, O'Callaghan C, Bush A, Kuehni CE Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *ERJ*. 2012; 1(39) no. 6: 1482-1491.
127. Fuger M, Aupiais C, Thouvenin G, Taytard J, Tamalet A, Escudier E, Boizeau P, Corvol H, Beydon N. Gas exchanges in children with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A retrospective study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018 May;251:1-7. doi: 10.1016/j.resp.2018.01.010.
128. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) Sten-Erik Bergström, last updated: Feb 24, 2021 <https://www.uptodate.com/contents/primary-ciliary-dyskinesia-immotile-cilia-syndrome/print>.
129. Dettmer S, Ringshausen F, Vogel-Claussen J, Fuge J, Faschkami A, Shin HO, Schwerk N, Welte T, Wacker F, Rademacher J. Computed tomography in adult patients with primary ciliary dyskinesia: Typical imaging findings. *PLoS One*. 2018 Feb 6;13(2):e0191457. doi: 10.1371/journal.pone.0191457.
130. Pifferi M, Bush A, Caramella D, Di Cicco M, Zangani M, Chinellato I, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* (2011) 37:566–71. doi:10.1183/09031936.00068810;
131. Andrew K Pappa, Kelli M Sullivan, Erin M Lopez, Katherine N Adams, Adam M Zanation, Charles S Ebert Jr, Brian D Thorp, Brent A Senior, Margaret W Leigh, Mike R Knowles, Adam J Kimple. Sinus Development and Pneumatization in a Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Am J Rhinol Allergy*. 2021 Jan;35(1):72-76. doi: 10.1177/1945892420933175.
132. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, Bassinet L, Honoré I, Legendre M, Devars du Mayne M, Escabasse V, Crestani B, Maître B, Escudier E, Coste A, Papon JF. Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*. 2019 May 7;8(5):619. doi: 10.3390/jcm8050619. PMID: 31067752.
133. Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. *Dan Med J*. 2017 May;64(5):B5361. PMID: 28552099.

134. Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon JF, Cuppens H, Jaspers M, Lorent N, Coste A, Escudier E, Amselem S, Maitre B, Legendre M, Christin-Maitre S. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J*. 2017 Nov 9;50(5):1700314. doi: 10.1183/13993003.00314-2017.
135. Jayasena CN, Sironen A. Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary Ciliary Dyskinesia. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Aug 26;11(9):1550. doi: 10.3390/diagnostics110915.
136. Takeuchi K, Kitano M, Sakaida H, Usui S, Masuda S, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K. Analysis of Otologic Features of Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. *Otol Neurotol*. 2017 Dec;38(10):e451-e456.
137. R G Campbell 1, C S Birman, L Morgan. Management of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Dec;73(12):1630-8.
138. Carlens J, Fuge J, Price T, DeLuca DS, Price M, Hansen G, Schwerk N. Complications and risk factors in pediatric bronchoscopy in a tertiary pediatric respiratory center. *Pediatr Pulmonol*. 2018 May;53(5):619-627. doi: 10.1002/ppul.23957. Epub 2018 Feb 2
139. Ferraro VA, Baraldi E, Stabinger D, Zamunaro A, Zanconato S, Carraro S. Pediatric flexible bronchoscopy: A single-center report. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Aug;56(8):2634-2641. doi: 10.1002/ppul.25458
140. Jana Djakow, Christopher O'Callaghan Primary ciliary dyskinesia *Breathe* 2014 10: 122-133; DOI: 10.1183/20734735.007413.
141. Raidt J, Brillault J, Brinkmann F, Jung A, Koerner-Rettberg C, Koitschev A, Linz-Keul H, Nüßlein T, Ringshausen FC, Röhmel J, Rosewich M, Werner C, Omran H. Management der Primären Ciliären Dyskinesie [Management of Primary Ciliary Dyskinesia]. *Pneumologie*. 2020 Nov;74 (11):750-765. German. doi: 10.1055/a-1235-1520.
142. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, Sagel SD, Milla C, Olivier KN, Sullivan KM, Zariwala MA, Pittman JE, Shapiro AJ, Carson JL, Krischer J, Hazucha MJ, Knowles MR. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Aug;13(8):1305-13. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-748OC. Shapiro AJ, Davis SD.
143. Lucas JS, Gahleitner F, Amorim A, Boon M, Brown P, Constant C, Cook S, Crowley S, Destouches DMS, Eber E, Mussaffi H, Haarman E, Harris A, Koerner-Rettberg C, Kuehni CE, Latzin P, Loebinger MR, Lorent N, Maitre B, Moreno-Galdó A, Nielsen KG, Özçelik U, Philipsen LKD, Pohunek P, Polverino E, Rademacher J, Robinson P, Snijders D, Yiallourous P,

- Carr SB. Pulmonary exacerbations in patients with primary ciliary dyskinesia: an expert consensus definition for use in clinical trials. *ERJ Open Res.* 2019 Feb 1;5(1):00147-2018.
144. Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, et al. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; **49**: 1601770.
145. Денисова А.Р., Колосова Н.Г., Гребенева И.В., Денисова В.Д., Глухова М.В., Лурье Е.В. Применение гипертонического раствора у детей с острым бронхитом. *Медицинский совет.* 2021;(17):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17>.
146. M ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA, de Jongste JC. DNase treatment in primary ciliary dyskinesia--assessment by nocturnal pulse oximetry. *Pediatr Pulmonol* 1999; **27**:59.
147. El-Abiad NM, Clifton S, Nasr SZ. Long-term use of nebulized human recombinant DNase1 in two siblings with primary ciliary dyskinesia. *Respir Med.* 2007 Oct;101(10):2224-6. doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.014.
148. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 11;22(18):9834. doi: 10.3390/ijms22189834.
149. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur Respir J.* 2014 Aug;44(2):382-93.
150. Crowley S, Holgersen MG, Nielsen KG. Variation in treatment strategies for the eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in primary ciliary dyskinesia across European centers. *Chron Respir Dis.* 2019 Jan-Dec;16:1479972318787919.
151. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British thoracic society bronchiectasis non CF GG. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; **65**:i1–58.
152. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2.
153. Mitchell JP. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):1054-5.
154. Cohen-Cymbarknoh M, Weigert N, Gileles-Hillel A, Breuer O, Simanovsky N, Boon M, De Boeck K, Barbato A, Snijders D, Collura M, Pradal U, Blau H, Mussaffi H, Price M, Bentur L, Gur M, Aviram M, Picard E, Shteinberg M, Livnat G, Rivlin J, Hiller N, Shoseyov D, Amirav I, Kerem E. Clinical impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *Respir Med.* 2017 Oct;131:241-246. doi: 10.1016/j.rmed.2017.08.028. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28947038

155. Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, Bhaludin B, Rogers A, Bilton D, Hansell DM, Wilson R, Loebinger MR. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J*. 2016 Aug;48(2):441-50.
156. Frija-Masson J, Bassinet L, Honoré I, et al Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia *Thorax* 2017;72:154-160.
157. Nielsen KG, Holgersen MG, Crowley S, Marthin JK. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia-spiced with geno-phenotype associations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022 Mar;190(1):20-35.
158. Choi SH, Kim EY, Kim YJ. Systemic use of fluoroquinolone in children. *Korean J Pediatr*. 2013 May;56(5):196-201.
159. Meesters K, Mauel R, Dhont E, Walle JV, De Bruyne P. Systemic fluoroquinolone prescriptions for hospitalized children in Belgium, results of a multicenter retrospective drug utilization study. *BMC Infect Dis*. 2018 Feb 23;18(1):89. doi: 10.1186/s12879-018-2994-z. PMID: 29471791; PMCID: PMC5824605.
160. Felix LM, Grundy S, Milan SJ, Armstrong R, Harrison H, Lymes D, et al. Dual antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD012514.
161. Клинические рекомендации: Кистозный фиброз (муковисцидоз) 2021–2023г.; https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/372_2.
162. Tsouprou M, Koumpagioti D, Botsa E, Douros K, Moriki D. Utilization of Inhaled Antibiotics in Pediatric Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis: A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel)*. 2025 Feb 7;14(2):165. doi: 10.3390/antibiotics14020165. PMID: 40001409
163. Роль комбинированной муколитической терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. *Медицинский совет*. 2019. № 11. С. 56-59.
164. А.С. Белевский, Н.П. Княжеская Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях *Практическая пульмонология* | 2017 | № 3 с.123-126.
165. Hill AT, Sullivan AL, Charmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults *Thorax* 2019;74(Suppl 1):1-69.
166. Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, Alexopoulou E, Bell L, Boyd J, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of children and adolescents with bronchiectasis. *Eur Respir J* 2021;58(2):2002990
167. Ratjen F, Moeller A et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. 2018 [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(18\)30087](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(18)30087).

168. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29506920.
169. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. in: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. UK Cystic Fibrosis Trust, London; 2009, Consensus document on antibiotic treatment for cystic fibrosis. Published: May 2009.
170. F. Ratjen, A. Munck, P. Kho, G. Angyalosi Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010 ;65 (4) : 286-291.
171. G. Taccetti, E. Bianchini, L. Cariani. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: A randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10) :853-859.
172. M. Proesmans, F. Vermeulen, L. Boulanger, J. Verhaegen, K. De Boeck. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(1):29-34.
173. P.A. Flume, P.J. Mogayzel, K.A. Robinson Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 802–808.
174. McKinzie CJ, Chen L, Ehlert K, Grisso AG, Linafelter A, Lubsch L, O'Brien CE, Pan AC, Wright BA0, Elson EC. Off-label use of intravenous antimicrobials for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Nov;54 Suppl 3:S27-S45.
175. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):491-9. doi: 10.1164/rccm.201005-0756OC. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20870753.
176. Pereira MC, Athanazio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MRF, Gomes M, Freitas CG, Ludgren F, Paschoal IA, Rached SZ, Maurici R. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol.* 2019 Aug 12;45(4):e20190122.
177. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Mar;18:39-45. doi: 10.1016/j.prrv.2015.10.002. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26586601.
178. Higgins KL, Noda C, Stultz JS. Extended Interval Tobramycin Pharmacokinetics in a Pediatric Patient With Primary Ciliary Dyskinesia Presenting With an Acute Respiratory

- Exacerbation. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018 Mar-Apr;23(2):159-163. doi: 10.5863/1551-6776-23.2.159.
179. Drobic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005
180. Lord R., Jones AM, Horsley A. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(4):CD009529.
181. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax* 2017;72(4):318-326.
182. Griffith, D.E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D.E.Griffith, T.Aksamit, B.A. Brown-Elliott, A.Catanzaro, C.Daley, F.Gordin, S.M. Holland, R.Horsburgh, G.Huitt, M.F.Iademarco, M.Iseman, K.Olivier, S.Ruoss, C.Fordham von Reyn, R.J.Jr.Wallace, K.Winthrop // *J. Resp. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175 (4). – P. 367–416.
183. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, Leitch A, Loebinger MR, Milburn HJ, Nightingale M, Ormerod P, Shingadia D, Smith D, Whitehead N, Wilson R, Floto RA. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017 Nov;72(Suppl 2):ii1-ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927. PMID: 29054853.
184. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза РФ. – Москва. – 2015. ООО «Издательство «Триада», 2015. Тверь: – 46 с
185. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». (Приложение 11) Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза.
186. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: Состояние проблемы / *Практическая пульмонология.* 2016. № 3. С. 37-43.
187. L. Máiz, R. Girón, C. Oliveira, M. Vendrell, R. Nieto, M. A. Martínez-García Prevalence and factors associated with nontuberculous mycobacteria in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a multicenter observational study / *BMC Infect Dis.* 2016; 16(1): 437. doi: 10.1186/s12879-01

188. Timothy J Ford, Robyn A Silcock, Steven M Holland Overview of nontuberculous mycobacterial disease in children *J Paediatr Child Health*. 2021 Jan;57(1):15-18. doi: 10.1111/jpc.15257. Epub 2021 Jan 6,.
189. Carro, M.L. Herranz E.B., R.N.Royo Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias / *Med. Clin. (Barc)*. – 2018. – Vol. 150(5). – P. 191 – 197.
190. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / *Вестник ЦНИИТ*. – 2018. – №2. – С. 5-20. DOI: 10.7868/S2587667818020012.
191. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е. Микобактериозы органов дыхания в мегаполисе: лечение и его эффективность, наблюдение больных / *Вестник ЦНИИТ*. – 2021. – №1. – С. 38-49. DOI: 10.7868/S2587667821010052.
192. Клинические рекомендации «Туберкулез у детей». РОФ, 2020. – 53 с.
193. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(7):680-9. doi: 10.1164/rccm.201207-1160oe. PMID: 23540878.
194. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, Thomson CC. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep;17(9):1033-1039. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-222CME. PMID: 32870060.
195. Aspergillus Sensitisation in Patients with Severe Asthma / Y. Kozlova, E. Frolova, A. Uchevatkina [et al.] // *EMJ Microbiol Infect Dis*. – 2021. – Vol.2. – № 1. – P.35–37.
196. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management, European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2016;47:45-68.
197. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline; A.J. Ullmann et al. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018).
198. Lattanzi C, Messina G, Fainardi V, Tripodi MC, Pisi G, Esposito S. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Children with Cystic Fibrosis: An Update on the Newest Diagnostic Tools and Therapeutic Approaches. *Pathogens*. 2020 Aug 31;9(9):716.

199. Ibrahim Ahmed Janahi, Abdul Rehman, and Amal Rashid Al-Naimi Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med.* 2017 Apr-Jun; 12(2): 74–82.
200. Jitendra Sisodia; Tushar Bajaj Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542329>.
201. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020, 8, 493–505.
202. Li W., Qin Z., Gao J. et al. Azithromycin or erythromycin? Macrolides for non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults: A systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Chron. Respir. Dis.* 2018; 12:1479972318790269. doi: 10.1177/1479972318790269.
203. Wong C., Jayaram L., Karalus N. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-667. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
204. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(12):1260-1267. doi: 10.1001/jama.2013.2290..
205. Dunsky K, Menezes M, Ferkol TW. Advances in the Diagnosis and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jun 17. doi: 10.1001/jamaoto.2021.0934.
206. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, et al. Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997; 22: 302–306.
207. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia- a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69(8):1061–4.
208. Mikkel Christian Alanin, Kasper Aanaes, Niels Høiby, Tania Pressler, Marianne Skov, Kim Gjerum Nielsen, Helle Krogh Johansen, Christian von Buchwald. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Mar;7(3):240-247. doi: 10.1002/alr.21873.
209. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology: February 2012 - Volume 12 - Issue 1 - p 32-38.*

210. Marino LV, Harris A, Johnstone C, Friend A, Newell C, Miles EA, Lucas JS, Calder PC, Walker WT. Characterising the nutritional status of children with primary ciliary dyskinesia. *Clin Nutr.* 2019 Oct;38(5):2127-2135. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.034. Epub 2018 Sep 7.
211. Schofield LM, Duff A, Brennan C. Airway clearance techniques for primary ciliary dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? *Paediatr Respir Rev.* 2018 Jan;25:73-77.
212. Bingol I, Gokdemir Y, Yilmaz-Yegit C, Ergenekon P, Atag E, Bas Ikizoglu N, Erdem Eralp E, Evkaya A, Gencer K, Saygi EK, Karakoc F, Ersu R, Karadag B. Comparison of conventional chest physiotherapy and oscillatory positive expiratory pressure therapy in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Dec;55(12):3414-3420.
213. Kumar A, Walker WT. Management of a child with primary ciliary dyskinesia. *Oxf Med Case Reports.* 2020 Feb 28;2020(2):omz135.
214. Shoemark A, Harman K. Semin Primary ciliary dyskinesia. *Respir Crit Care Med.* 2021 Aug;42(4):537-548.
215. Sonbahar-Ulu H, Cakmak A, Inal-Ince D, Vardar-Yagli N, Yatar I, Calik-Kutukcu E, Saglam M, Tekerlek H, Bozdemir-Ozel C, Arikan H, Emiralioglu N, Ozcelik U. Physical fitness and activities of daily living in primary ciliary dyskinesia: a retrospective study *Pediatr Int.* 2021 Aug 30.
216. Dixon E, Puckey M, Collins N, Marsh G, Pabary R. Striving for perfection, accepting the reality: A reflection on adherence to airway clearance and inhalation therapy for paediatric patients with chronic suppurative lung disease. *Paediatr Respir Rev.* 2020 Apr;34:46-52.
217. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, MacNee W1, McDonnell L, Pye K, Suntharalingam J, Vora V, Wilkinson T; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults *Thorax.* 2015 Jun;70 Suppl 1:i1-43.
218. Don Hayes, Jr., Kevin C. Wilson, Katelyn Krivchenia, Stephen M. M. Hawkins, Ian M. Balfour-Lynn, David Gozal, Howard B. Panitch, Mark L. Splaingard, Lawrence M. Rhein, Geoffrey Kurland, Steven H. Abman, Timothy M. Hoffman, Christopher L. Carroll, Mary E. Cataletto, Dmitry Tumin, Eyal Oren, Richard J. Martin, Joyce Baker, Gregory R. Porta, Deborah Kaley, Ann Gettys, and , on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pediatrics Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Feb 1; 199(3): e5–e23.
219. Ela Erdem Eralp, Bulent Karadag Recent Advances in Primary Ciliary Dyskinesia: From Diagnosis to Treatment *Respiratory & Pulmonary Diseases.* 2021;6(1):14–20.

220. Biofeedback and Neurofeedback for Anxiety Disorders: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. Tolin DF, Davies CD, Moskow DM, Hofmann SG. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:265-289. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_16. PMID: 32002934.
221. A breath biofeedback computer game for children with cystic fibrosis. Bingham PM, Bates JH, Thompson-Figueroa J, Lahiri T. *Clin Pediatr (Phila).* 2010 Apr;49(4):337-42. doi: 10.1177/0009922809348022. Epub 2010 Jan 28. PMID: 20118101.
222. Development and Pilot Test of a Virtual Reality Respiratory Biofeedback Approach. Blum J, Rockstroh C, Göritz AS. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2020 Sep;45(3):153-163. doi: 10.1007/s10484-020-09468-x. Epub 2020 May 2. PMID: 32361963.
223. Dell S. D., Leigh M. W. Jane S. Lucas Primary Ciliary Dyskinesia: First Health-related Quality-of-Life Measures for Pediatric Patients. PubMed: 27464304..
224. Şişmanlar Eyüboğlu T, Aslan AT, Ceylan A, Soysal AŞ, Budakoğlu I İ, Ulukavak Çiftçi T, Köktürk O. Neurocognitive disorders and sleep in children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Oct;53(10):1436-1441. doi: 10.1002/ppul.24133. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29992786.
225. Behan L., Driessens C., Carr S. et al. A Parent Reported Quality of Life Measure for Young Children with Primary Ciliary Dyskinesia: QOL-PCDPR. *European Respiratory Journal* 2021 58: OA1592; DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA1592.
226. Valero-Moreno S., Castillo-Corullón S., Montoya-Castilla I. et al. Primary ciliary dyskinesia and psychological well-being in adolescence. *PLoS ONE.* 2020. 15(1): e0227888.
227. Driessens C.; Carr S.; Clough E. et al. The Impact on Parents of Diagnosing PCD in Young Children. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4774. <https://doi.org/10.3390/jcm11164774>.
228. Coşkun Ö. K., Atalay K.G., Erdem E. et al. Caregiver burden in children with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Pulmonology.* 29 August 2019.
229. Behan L, Rubbo B, Lucas JS, Dunn Galvin A. The patient's experience of primary ciliary dyskinesia: a systematic review. *Qual Life Res.* 2017 Sep;26(9):2265-2285. doi: 10.1007/s11136-017-1564-y. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28361274.
230. Стребелева Е. А., Лазуренко С. Б., Закрепина А. В. Диагностика познавательного развития: комплект материалов для обследования детей в возрасте от 6 месяцев до 10 лет. – Москва: Просвещение, 2021.
231. Филимонеко Ю. И., Тимофеев В. И. Методическое руководство. Тест Векслера. Диагностика уровня интеллектуального развития. – СПб: Иматон, 2004. 112 с.
232. Корнилова Т. В., Григоренко Е. Л., Смирнов С. Д. Подростковая группа риска. – СПб.: Питер, 2005. – 336 с.

233. Прихожан А. М. Диагностика личностного развития детей подросткового возраста. М.: АНО «ПЭБ», 2007. 56 с.
234. Головей Л. А., Рыбалко Е. Ф. Практикум по возрастной психологии. – СПб.: Речь, 2001.
235. Шведовская А. А. Особенности переживания детско–родительских отношений и взаимодействие с родителями детей старшего дошкольного возраста [Электронный ресурс] // Электронный сборник статей портала психологических изданий PsyJournals.ru. 2009-1. Том 1. № 2009-1. URL: https://psyjournals.ru/pj/2009_1/22858.shtml (дата обращения: 07.10.2022).
236. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):63-65.
237. Maimoona A Zariwala, MSc, PhD, FACMG, Micael R Knowles, MD, and Margaret W Leigh Primary Ciliary Dyskinesia Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Last Update: December 5, 2019 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122>.
238. Pedersen ESL, Mallet MC, Lam YT, Bellu S, Cizeau I, Copeland F, Fernandez TL, Manion M, Harris AL, Lucas JS, Santamaria F, Goutaki M, Kuehni CE, Covid-Pcd Patient Advisory Group. COVID-19 Vaccinations: Perceptions and Behaviours in People with Primary Ciliary Dyskinesia. *Vaccines (Basel)*. 2021 Dec 17;9(12):1496. doi: 10.3390/vaccines9121496. PMID: 34960242.
239. Marvig RL, Dolce D, Sommer LM, et al. Within-host microevolution of *Pseudomonas aeruginosa* in Italian cystic fibrosis patients. 2015; 15: 218. doi:10.1186/s12866-015-0563-9.
240. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. 2014; 13: Suppl 1, S23–S42. doi:10.1016/j.jcf.2014.03.010.
241. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, et al. Effectiveness of adding a mask recommendation to other public health measures to prevent SARS-CoV-2 infection in Danish mask wearers: a randomized controlled trial. 2020; 174: 335–343. doi:10.7326/M20-6817.
242. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J, et al. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. 2009; 30: 611–622. doi:10.1086/600379.
243. Wood ME, Stockwell RE, Johnson GR, et al. Face masks and cough etiquette reduce the cough aerosol concentration of *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. 2018; 197: 348–355. doi:10.1164/rccm.201707-1457OC.

244. Stockwell RE, Wood ME, He C, et al. Face masks reduce the release of *Pseudomonas aeruginosa* cough aerosols when worn for clinically relevant periods. 2018; 198: 1339–1342. doi:10.1164/rccm.201805-0823LE.
245. Rowbotham NJ, Palser SC, Smith SJ, et al. Infection prevention and control in cystic fibrosis: A systematic review of interventions. 2019; 13: 425–434. doi:10.1080/17476348.2019.1595594.
246. Wan KY. Coordination of eukaryotic cilia and flagella. *Essays Biochem.* 2018 Dec 7;62(6):829-838.
247. Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome: a microtubule-associated defect. *CRC Crit Rev Biochem.* 1985;19(1):63-87.
248. Vallet C., Escudier E., Roudot-Thoraval F., Blanchon S., Fauroux B., Beydon N. et al. Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172(8): 1053—60.
249. Olbrich H, Häffner K, Kispert A, Völkel A, Volz A, Sasmaz G, Reinhardt R, Hennig S, Lehrach H, Konietzko N, Zariwala M, Noone PG, Knowles M, Mitchison HM, Meeks M, Chung EMK, Hildebrandt F, Sudbrak R, Omran H. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left–right asymmetry. *Nature Genetics* 30: ng817, 2002. doi: 10.1038/ng817.
250. Proesmans M, Vermeulen F, Vreys M, De Boeck K. Use of nebulized amphotericin B in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Int J Pediatr.* 2010;2010:376287.
251. Hayes D Jr, Murphy BS, Lynch JE, Feola DJ. Aerosolized amphotericin for the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1145–1148. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.21300>.
252. Li P, He Y, Cai G, Xiao F, Yang J, Li Q, Chen X. CCDC114 is mutated in patient with a complex phenotype combining primary ciliary dyskinesia, sensorineural deafness, and renal disease. *J Hum Genet.* 2019 Jan;64(1):39-48. doi: 10.1038/s10038-018-0514-z. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30291279
253. Киян Т.А., Смирнихина С.А., Демченко А.Г., Вейко Р.В., Кондратьева Е.И. Новая компьютерная программа автоматизированного анализа движения цилиарного эпителия респираторного тракта для диагностики первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология.* 2024;34(2):184-193. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-2-184-19>
254. Ullmann N, Santamaria F, Allegorico A, Fainardi V, Borrelli M, Ferraro VA, Proietti E, Parisi GF, Romagnoli V, Lucca F, Gallucci M, Mappa L, Lelli M, Amato D, Petrarca L, Cimino G, Sacco O, Calogero C, Patria MF, Acquafredda A, Ferlisi A, Maschio M, Kantar A, Cutrera R.

- Primary ciliary dyskinesia: A multicenter survey on clinical practice and patient management in Italy. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Apr;58(4):1127-1135. doi: 10.1002/ppul.26303. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36588099
255. Salvador E, Oualha M, Bille E, Beranger A, Moulin F, Benaboud S, Boujaafar S, Gana I, Urien S, Zheng Y, Toubiana J, Briand C, Bustarret O, Geslain G, Renolleau S, Treluyer JM, Hirt D. Population pharmacokinetics of cefazolin in critically ill children infected with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Mar;27(3):413-419. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.022. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360445
256. Rivaud C, Oualha M, Salvador E, Bille E, Callot D, Béranger A, Bournaud LF, Rouillon S, Toubiana J, Benaboud S, Renolleau S, Treluyer JM, Hirt D, de Cacqueray N. Improving cefazolin exposure in critically ill children using a population pharmacokinetic model. *Br J Clin Pharmacol.* 2025 Apr;91(4):981-988. doi: 10.1111/bcp.16224. Epub 2024 Aug 29. PMID: 39209527
257. Molloy L, Abdulhamid I, Srivastava R, Ang JY. Ceftolozane/Tazobactam Treatment of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 May;39(5):419-420. doi: 10.1097/INF.0000000000002593. PMID: 32032173.
258. Ang JY, Arrieta A, Bradley JS, Zhang Z, Yu B, Rizk ML, Johnson MG, Rhee EG. Ceftolozane/Tazobactam in Neonates and Young Infants: The Challenges of Collecting Pharmacokinetics and Safety Data in This Vulnerable Patient Population. *Am J Perinatol.* 2021 Jul;38(8):804-809. doi: 10.1055/s-0039-3402719. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31910460.
259. Tamma SM, Hsu AJ, Tamma PD. Prescribing Ceftolozane/Tazobactam for Pediatric Patients: Current Status and Future Implications. *Paediatr Drugs.* 2016 Feb;18(1):1-11. doi: 10.1007/s40272-015-0157-x. PMID: 26645401
260. Lang M, Lang AL, Chauhan N, Gill A. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma. *Respir Med.* 2020 Apr;164:105903. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105903. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32217289
261. K.S. Lee, H.T. Kim, Y.H. Kim, K.O. Choe, Treatment of hemoptysis in patients with cavitory aspergilloma of the lung: value of percutaneous instillation of amphotericin B, *Am. J. Roentgenol.* 161 (4) (1993) 727–731
262. J. Giron, C. Poey, P. Fajadet, et al., CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases, *Eur. J. Radiol.* 28 (3)n(1998) 235–242
263. J.N. Kravitz, M.W. Berry, S.I. Schabel, M.A. Judson, A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma, *Chest* 143 (5) (2013) 1414–1421

264. Yamada H, Kohno S, Koga H, Maesaki S, Kaku M. Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals. Relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest*. 1993 May;103(5):1421-5. doi: 10.1378/chest.103.5.1421. PMID: 8486021
265. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, O'Donnell A, Sahn SA, Smith LJ, Stewart JO, Abuan T, Tully H, Van Dal'sen J, Wells CD, Quan J. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):481-5. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9910086
266. Gatt D, Shaw M, Wee W, Solomon M, Dell SD, Ratjen F. Efficacy of Antibiotic Eradication Therapy of Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc*. 2023 Jun;20(6):854-860. doi: 10.1513/AnnalsATS.202210-858OC. PMID: 36753426.
267. Harvath Gray EM, Pettit RS, Engdahl S. Inhaled Medications for Maintenance Therapy in Pediatric Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Ann Pharmacother*. 2025 May;59(5):446-462. doi: 10.1177/10600280241279602. Epub 2024 Sep 19. PMID: 39297217.
268. Haworth CS, Shteinberg M, Winthrop K, Barker A, Blasi F, Dimakou K, Morgan LC, O'Donnell AE, Ringshausen FC, Sibila O, Thomson RM, Carroll KJ, Pontenani F, Castellani P, Chalmers JD; PROMIS trial investigators. Inhaled colistimethate sodium in patients with bronchiectasis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: results of PROMIS-I and PROMIS-II, two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials assessing safety and efficacy over 12 months. *Lancet Respir Med*. 2024 Oct;12(10):787-798. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00225-X. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39270696.
269. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, Boersma WG, De Soyza A, Shao L, Zhang J, Haas L, Lewis SA, Leitzinger S, Montgomery AB, McKevitt MT, Gossage D, Quittner AL, O'Riordan TG. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):738-49. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1. Epub 2014 Aug 18. PMID: 25154045.
270. Upadhyay H, Aliberti S, Husband A, Chalmers JD, Hester K, De Soyza A. Safety profile of drugs used in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2024 Sep 30;15:20420986241279213. doi: 10.1177/20420986241279213. PMID: 39372891; PMCID: PMC11450733
271. Lee MW, Pittman JE, Carson JL, Fercol TW, Dell SD, Davis SD. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Cartagener syndrome. *Genet Med*. 2009 11 July (7): 473-87. [QxMD MEDLINE link].

272. Girish D Sharma, MD, FCCP, FAAP; Chief Editor: Denise Primary Ciliary Dyskinesia Guidelines Sep 30, 2025 Serebrisky <https://share.google/qlOlnLWfl3kI4lvCh>
273. Чернуха М.Ю., Кондратьева Е.И., Домблидес Э.А., Аветисян Л.Р., Воронкова А.Ю., Киян Т.А. и др. Микробный пейзаж дыхательных путей у пациентов с первичной цилиарной дискинезией: пилотное исследование. Пульмонология 2025; 35(3): 351–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-4446
274. Shoemark A, Goutaki M, Kinghorn B, et al. European Respiratory Society and American Thoracic Society guidelines for the diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Eur Respir J. 2025 Sep 26. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2025>
275. Sommer LM, Alanin MC, Marvig RL, Nielsen KG, Høiby N, von Buchwald C, Molin S, Johansen HK. Bacterial evolution in PCD and CF patients follows the same mutational steps. Sci Rep. 2016 Jun 28;6:28732. doi: 10.1038/srep28732. PMID: 27349973; PMCID: PMC4923847
276. Дехнич А.В., Зубарева Н.А., Козлов Р.С., Попов Д.А., Романов А.В., Руднов В.А. Телаванцин — новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2015; 17(2):127-145
277. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB (December 2009). "Telavancin: a novel lipoglycopeptide". Clinical Infectious Diseases. 49 (12): 1908–1914. doi:10.1086/648438. PMID 19911938
278. Engdahl S, Pettit RS. Tobramycin Pharmacokinetics in Pediatric Patients With Primary Ciliary Dyskinesia. Pediatr Pulmonol. 2025 Feb;60(2):e71018. doi:10.1002/ppul.71018
279. Twiss J, Byrnes C, Johnson R, Holland D. Nebulised gentamicin-suitable for childhood bronchiectasis. Int J Pharm. 2005 May 13;295(1-2):113-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.02.008. PMID: 15847996
280. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, Garg M, Rudramurthy SM, Dhooria S, Armstrong-James D, Asano K, Gangneux JP, Chotirmall SH, Salzer HJF, Chalmers JD, Godet C, Joest M, Page I, Nair P, Arjun P, Dhar R, Jat KR, Joe G, Krishnaswamy UM, Mathew JL, Maturu VN, Mohan A, Nath A, Patel D, Savio J, Saxena P, Soman R, Thangakunam B, Baxter CG, Bongomin F, Calhoun WJ, Cornely OA, Douglass JA, Kosmidis C, Meis JF, Moss R, Pasqualotto AC, Seidel D, Sprute R, Prasad KT, Aggarwal AN. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. Eur Respir J. 2024 Apr

4;63(4):2400061. doi: 10.1183/13993003.00061-2024. PMID: 38423624; PMCID:
PMC10991853

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Состав рабочей группы

Абашидзе Э.А. – к.м.н., врач функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России, НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского

Авдеев С.Н. — академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пульмонологии

Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России; руководитель клинического отдела ФГБУ «Научно-исследовательский

институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», главный

внештатный специалист пульмонолог Минздрава России

Аветисян Л.Р. – д.м.н., заведующий лабораторией эпидемиологии оппортунистических

инфекций, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии госпитальных инфекций

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени

почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Баранов А.А. - акад. РАН, профессор, д.м.н., почетный Президент Союза педиатров России,

советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им

акад. Б.В.Петровского, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России

Белевский А.С. - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой пульмонологии факультета

дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, Президент МОО «Российское Респираторное Общество», главный

внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения г.Москвы

Богорад А.Е. – к.м.н., врач-пульмонолог отделения пульмонологии НИКИ педиатрии –и

детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России (Пироговский Университет)

Борзова Ю. В. – к.м.н., заведующая микологической клиникой, доцент кафедры медицинской

микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-западный государственный медицинский университет им.

И.И.Мечникова Минздрава России

Богомолова Т. С. – к.б.н., заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов,

доцент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный

государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Брагина Е.Е. – д.б.н., старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.

Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени

М.В.Ломоносова»

Васильева Н. В. – д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Зав. кафедрой медицинской микробиологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Вашакмадзе Н.Д. - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Вишнева Е.А. - д.м.н., заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Воронкова А.Ю. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Гембицкая Т.Е. - профессор, д.м.н., руководитель отдела терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России.

Геппе Н.А. - профессор, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней Института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заслуженный врач России

Горинова Ю.В. - к.м.н., старший научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Дайхес Н.А. – чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., главный внештатный оториноларинголог Минздрава РФ, руководитель Федерального государственного научно-клинического Центра оториноларингологии ФМБА России

Дехнич А. В. - к.м.н, зам. директора НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

Демченко А. Г. – к.м.н., научный сотрудник отдела редактирования генома ФГЮНУ «МГНЦ»

Домблидес Э.А.– младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дьякова С.Э. – к.м.н., врач функциональной диагностики НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

(пироговский Университет), доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ"

Жекайте Е.К. — к.м.н., ведущий научный сотрудник НКО муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ», доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ», ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»

Журкова Н.В. - к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского

Зырянов С.К. - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов

Ильенкова Н. А. - профессор, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Киян Т.А. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки.

Климко Н.Н. – д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Минздрава России

Козлов Р.С. - член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н, ректор ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, Президент МАКМАХ

Кондратенко О.В. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, заведующий лабораторией образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике НОПЦ ГЛТ СамГМУ

Кондратьева Е.И. - профессор, д.м.н, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ"ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, Заместитель директора по науке ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ Московской области»

Красовский С.А. - к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего

и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России.

Кустова О.В. - врач-рентгенолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Куцев С.И. – академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ), директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России

Лазуренко С.Б. - Начальник центра психолого-педагогической помощи в педиатрии д.п.н., профессор, член корреспондент РАОФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Ларионова Е.Е. – к.б.н., старший научный работник отдела микробиологии ФГБНУ ЦНИИТ Минздрава России

Лев Н.С. - к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)

Лошкова Е.В. – д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет", ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им академика Н.П Бочкова» **Лупандина-Болотова Г.С.** – к.м.н., врач по лечебной физкультуре, врач-реабилитолог, Клиника остеопатии и классической медицины

Лямин А.В. - д.м.н., доцент, директор НОПЦ ГЛТ СамГМУ Минздрава России, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Малахов А.Б. - д.м.н., главный внештатный детский специалист пульмонолог г Москва и Московской области, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий отделом Педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ Московской области»

Мизерницкий Ю.Л. – профессор, д.м.н., заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева и профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), руководитель Всероссийского детского научно-практического пульмонологического центра, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации

Мержоева З.М., врач-пульмонолог, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующая отделением пульмонологии УКБ 4.

Намазова-Баранова Л.С. - акад. РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

Новак А.А. – к.м.н., врач-пульмонолог, старший научный сотрудник отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Овсянкина Е.С. – профессор, д.м.н., руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Заслуженный врач РФ

Одинаева Н.Д. - профессор, д.м.н., директор ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ Московской области», главный педиатр Московской области

Панова Л.В. – д.м.н., в.н.с. детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»

Пашков А.В. – д.м.н., заведующий отделом оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского

Платонова М.М. – к.м.н., научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского, врач-пульмонолог.

Поляков А.В. - Член-корреспондент РАН, д.б.н. , профессор , Заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, заведующий кафедрой молекулярной генетики и биоинформатики ИВиДПО ФГБНУ МГНЦ.

Поляков Д.П. – к.м.н., заведующий детским оториноларингологическим отделением ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России, доцент кафедры оториноларингологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Рачина С.А. –д.м.н., профессор РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Рыжкова О.П. - к.м.н., заведующая центром коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «МГНЦ»

Селимзянова Л.Р. - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Симонова А.Ю. – к.м.н., врач-пульмонолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Симонова О.И. - д.м.н., заведующая пульмонологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); руководитель кабинета муковисцидоза Морозовской ДГКБ №1

Смирнова О.Я. – врач-генетик медико-генетического отделения Московского областного НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И.Краснопольского ГБУЗ МОНИАГ, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков

Соколова И.А. - к.м.н., доцент кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, главный внештатный специалист лучевой диагностики ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» г.Москва, старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицины ДЗ г.Москвы»

Соколова Л.В. – к.м.н., зав. клиникой пульмонологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е.Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)

Солдатов Д. Г., к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова (Пироговский Университет), ученый секретарь научно-практического журнала «Пульмонология».

Сперанская А.А. - д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России

Степаненко Т. А. - к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением №2, Санкт-Петербургское ГБУЗ “ Городская многопрофильная больница № 2”

Сухорукова М.В. - к.м.н, врач-бактериолог ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им академии Н Н Бурденко Минздрава России

Федосеенко М.В. - к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, врач-педиатр,

ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ РНЦХ им акад. Б.В.Петровского, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Черменский А.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии НКИЦ, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова Минздрава России

Чернуха М.Ю. - д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Черных В.Б. – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Щагина О. А. - к.м.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики №1 ФГБНУ "МГНЦ", ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ "МГНЦ", доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ "МГНЦ".

Шадрина В.В. - к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

Шерман В.Д. - к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации созданы на основании современных международных клинических рекомендаций и научных публикаций по диагностике, лечению и ведению больных с первичной цилиарной дискинезией.

Первичная цилиарная дискинезия относится к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-пульмонологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи)
4. Врачи-терапевты
5. Врачи – генетики
6. Лабораторные генетики
7. Врачи - аллергологи-иммунологи
8. Врачи- клинические фармакологи
9. Врачи - эндоскописты
10. Врачи - рентгенологи
11. Врачи функциональной диагностики
12. Врачи-детские урологи-андрологи
13. Врачи-урологи
14. Врачи-акушеры-гинекологи
15. Врачи-хирурги
16. Врачи-детские хирурги
17. Врачи-торакальные хирурги
18. Студенты медицинских ВУЗов
19. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств:
доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 8 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена (пульмонологов) получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Таблица 12. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая

5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов
---	--

Таблица 13. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 14. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи")
2. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 N 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями"
3. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»
4. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
5. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
6. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
7. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
8. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
9. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»

- Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
10. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
 11. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
 12. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 N 374н "Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.08.2024 N 79273);
 13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
 14. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);
 15. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р
 16. Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 208н, Минтруда России №243н от 14.04.2025 «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 июля 2025 г. № 398н "Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых пациенту при оказании паллиативной медицинской помощи для использования на дому".
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Примеры диагнозов

1. **Q34.8** *Первичная цилиарная дискинезия: Синдром Картагенера. Полное обратное расположение внутренних органов. Тяжелое течение. Генетический диагноз: с.10815delT (DNAH5)/ с.48+2dupT (DNA11). Хронический бронхит. Пневмосклероз 4 и 5 сегментов левого легкого. Бронхоэктазы (S5-9 слева) и S (7-10 справа). ДН 1 ст. Хронический полипозный риносинусит. Двусторонний хронический экссудативный средний отит. Двусторонняя кондуктивная тугоухость 1 степени. Хроническая синегнойная инфекция*
Мужское бесплодие, астенозооспермия, тотальная форма.
2. **Q34.8** *Первичная цилиарная дискинезия: Генетический диагноз: с.10815delT (DNAH5)/ с.10815delT (DNAH5). Хронический бронхит. ДН 0 Двусторонний хронический риносинусит. Двусторонний хронический экссудативный средний отит.*

Приложение А3.1 Ультраструктура нормальной реснички и жгутика.

Термин «реснички» используется, когда на поверхности клетки имеется большое количество этих органелл, а термин «жгутики» применяется в том случае, когда их одна или две. Длина реснички 5 – 10 мкм, жгутика сперматозоидов человека 40-45 мкм. Центральная часть ресничек и жгутиков занята аксонемой. Аксонема морфологически консервативна, ультраструктура аксонемы эукариотических клеток сходна, но биохимически лабильна.

Аксонема состоит из 9 пар периферических микротрубочек (МТ), расположенных по окружности (дуплетов микротрубочек), и одной пары центральных микротрубочек, описывается формулой (9+2). Центральные МТ, С1 и С2, соединенные мостиком, окружены центральной оболочкой. Биение ресничек перпендикулярно плоскости, проведенной через центральную пару МТ. Периферические дублеты МТ нумеруются: первым дуплет принято называть дуплет, лежащий над мостиком между центральными МТ (рис.1, 2).

Периферические пары (дублеты) микротрубочек связаны между собой нексиновыми связками, внутренними и наружными динеиновыми ручками, а с центральной парой – радиальными спицами. Динеиновые ручки состоят из тяжелых (НС), промежуточных (ИС) и легких (LC) полипептидных цепей; движение ресничек происходит вследствие скольжения дуплетов, которое обеспечивается АТФ-зависимой активностью динеиновых ручек. Тяжелые цепи необходимы для скольжения МТ, и они присоединяются к МТ «А» дуплетов и меняют свою конфигурацию во время гидролиза АТФ. Внутренние динеиновые ручки состоят из 7 типов динеина, актина и центрина. Механизмы активации внутренних динеиновых ручек отличаются на молекулярном уровне от механизмов активации наружных ручек и включают центральную пару МТ и радиальных спиц. Направление и форма изгиба аксонемы определяются взаимодействием между радиальными спицами и центральными МТ аксонемы.

В норме движение состоит из двух фаз: сильного удара в выпрямленном относительно вертикальной оси состоянии и мягкого возвращения в исходное положение, что в целом создает ундулирующий (хлыстообразный) характер движения [246]; частота биения ресничек в организме человека составляет 10-15 Hz [247].

Сложность строения аксонемы морфология аксонемы и большое количество различных белков обуславливает большое разнообразие структурных нарушений и жгутиков. Эти аномалии способны оказывать влияние на их функцию и приводить либо к нарушению движения, либо к полной неподвижности. Выделяют не менее 18 вариантов нарушений ультраструктуры реснички, которые представляют собой общепринятый стандарт при описании особенностей ее морфологии. Чаще всего наблюдаются полное отсутствие или аномалии

структуры наружных и внутренних динеиновых ручек, увеличение или уменьшение числа пар микротрубочек; отсутствие или появление дополнительной центральной пары; вместе с тем у части пациентов с ПЦД ультраструктурные нарушения не обнаруживают [3, 5].

В жгутиках сперматозоидов аксонема окружена периаксонемными добавочными структурами, играющими цитоскелетную роль и обеспечивающими жгутик энергией при движении по каналам репродуктивной системы. Жгутик сперматозоида делится на средний, основной и концевой отделы. В среднем отделе аксонема окружена 9 наружными плотными фибриллами (НПФ), каждая из которых крепится к одному дуплету МТ (рис.3). НПФ снаружи окружены митохондриями. Примерно 75 митохондрий соединены конец-в-конец и формируют митохондриальную спираль. В основном отделе жгутиков вокруг аксонемы имеется фиброзная оболочка (рис.4). Вертикальные тяжи фиброзной оболочки заменяют 3-ю и 8-ую НПФ, и соединяются поперечными ребрами. Между средним и основным отделами жгутика находится кольцевая перегородка, образующая диффузионный барьер между ними (рис.5). В коротком концевом отделе жгутика остается одна аксонема, часто неполная, без периаксонемных структур [247]. Структура аксонемы консервативна практически одинакова у ресничек и жгутиков, однако в ряде исследований показано, что имеются различия по тканеспецифическим белкам [95].

Реснички и жгутики покрыты плазматической мембраной, являющейся продолжением плазматической мембраны клетки.

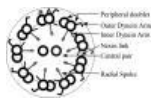


Рис.1. Схематическое изображение

Периферические дуплеты микротрубочек

Наружные динеиновые ручки

Внутренние динеиновые ручки

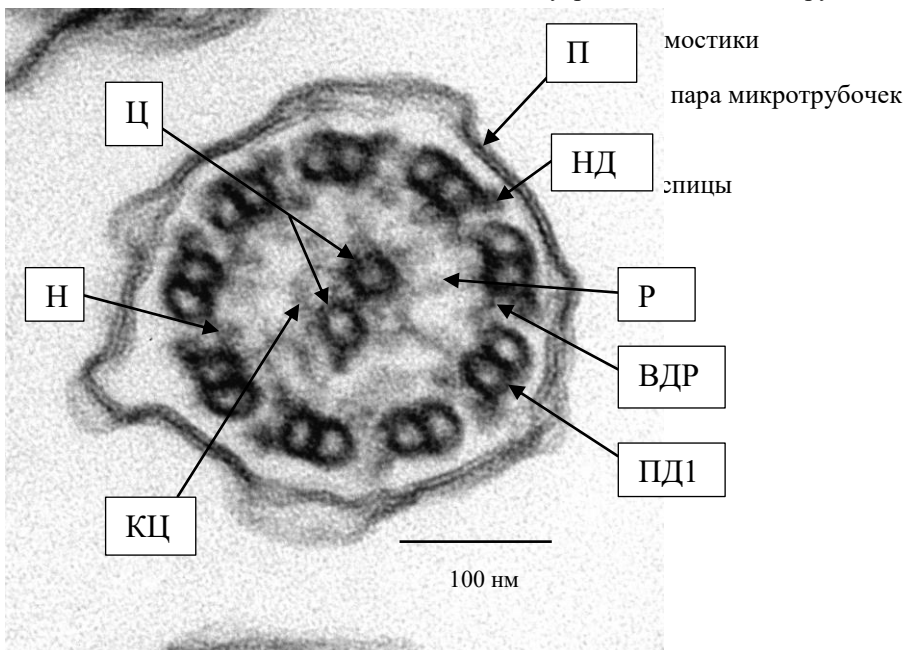


Рис.2. Электроннофотограмма (ТЭМ). Поперечный срез через ресничку. Аксонема нормальной морфологии. ПМ-плазматическая мембрана, НДР – наружные динеиновые ручки, ВДР – внутренние динеиновые ручки, РС – радиальные спицы, Ц – центральные микротрубочки, Н – нексиновые мостики, КЦ – центральная капсула, окружающая центральные микротрубочки, ПД1 – периферический дуплет №1, расположенный по центру между центральными микротрубочками.

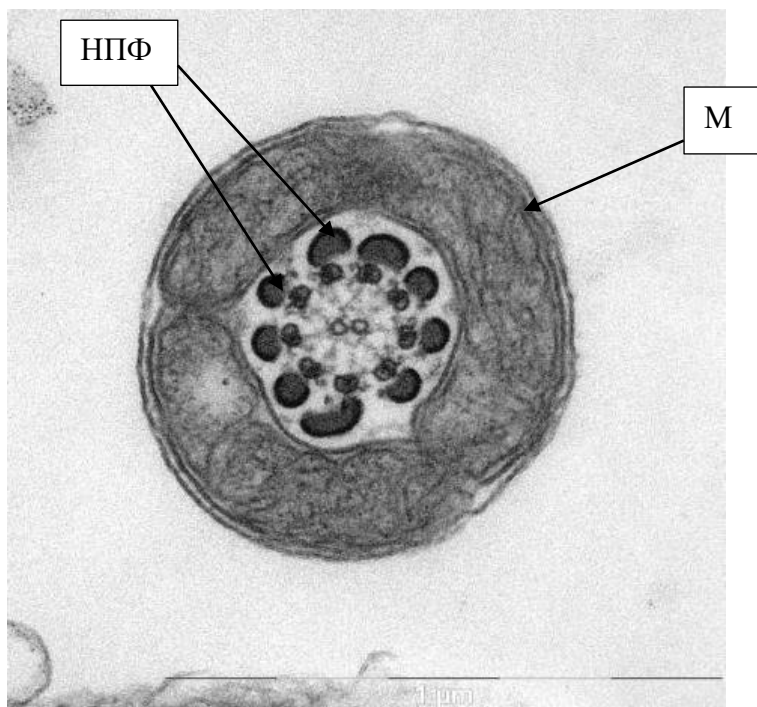


Рис.3. Электроннофотограмма (ТЭМ). Поперечный срез через средний отдел жгутика сперматоида. Аксонему окружают 9 наружных плотных фибрилл (НПФ), каждая прикреплена к микротрубочке А периферического дуплета микротрубочек. М – митохондрии.

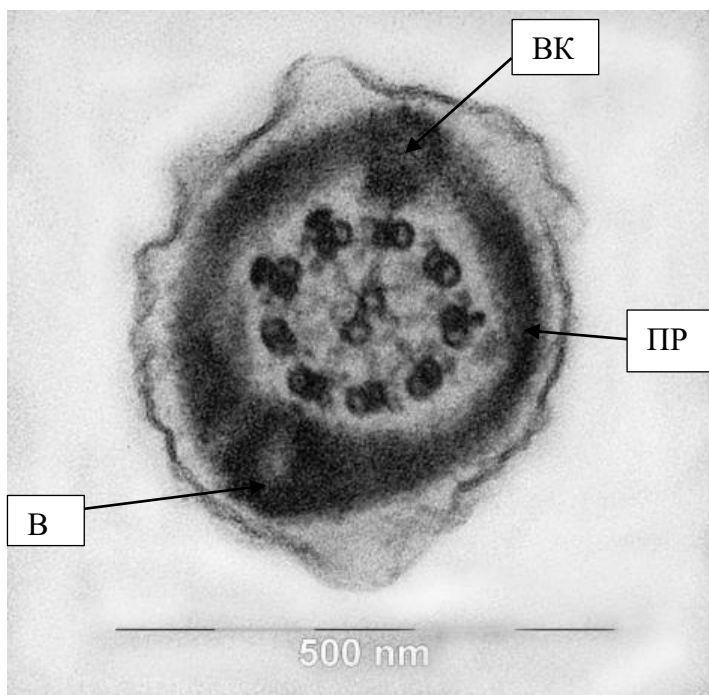


Рис. 4. Электроннофотограмма (ТЭМ). Поперечный срез через основной отдел жгутика сперматозоида. Аксонема окружена фиброзной оболочкой. ВК – вертикальные колонны фиброзной оболочки прикреплены к 3 и 8 периферическим дуплетам микротрубочек. ПР – поперечные ребра фиброзной оболочки жгутика.

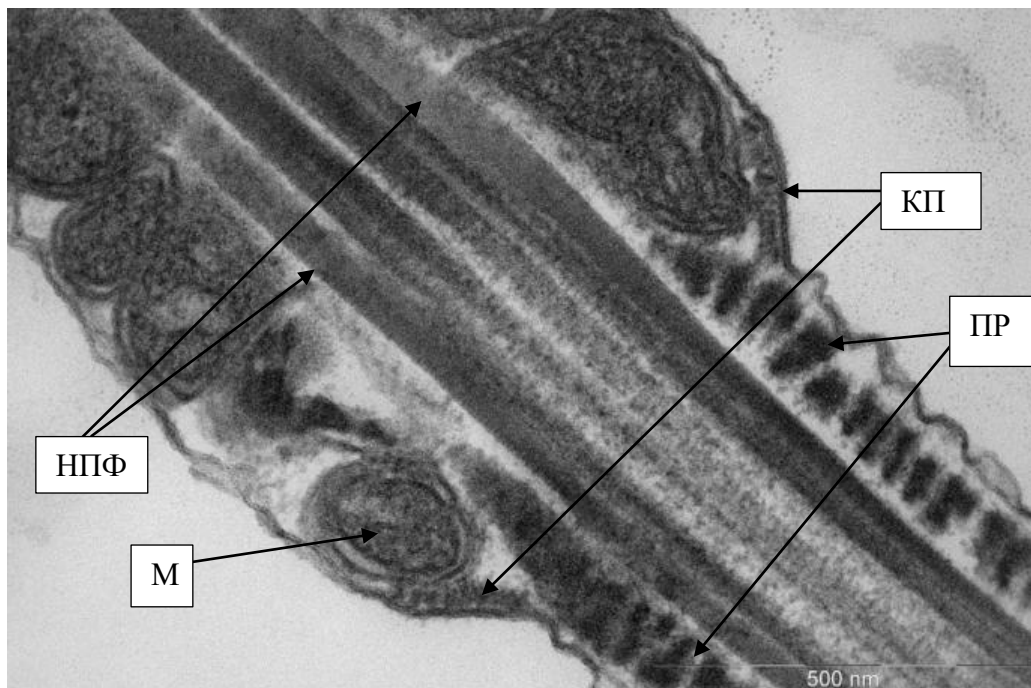


Рис.5. Электроннофотограмма (ТЭМ). Продольный срез через жгутик сперматозоида. КП - кольцевая перетяжка на границе между средним и основным отделами жгутика сперматозоида, М – митохондрии среднего отдела жгутика, НПФ – наружные плотные фибриллы, ПР – поперечные ребра фиброзной оболочки жгутика.

Приложение А3.2 Нарушение структуры ресничек и жгутиков при ПЦД.

При наличии клинических (фенотипических) признаков, позволяющих предполагать наличие ПЦД, с помощью ТЭМ исследуются реснитчатые клетки назального соскоба, полученные с помощью бронхоскопического ершика [248]. Специфичность метода – 100%, однако имеются данные о нормальной ультраструктуре аксонемы ресничек при подтвержденной с помощью молекулярно-биологических методов ПЦД [74].

Наиболее распространенными ультраструктурными дефектами, идентифицированными в респираторных ресничках пациентов с ПЦД, является отсутствие, частичное отсутствие или укорочением наружных и/или внутренних динеиновых ручек (рис. 6) [249].

Другие дефекты включают полное или частичное отсутствие центральной пары микротрубочек, иногда сопровождающееся изменениями положения или формы внешних дулетов микротрубочек (рис.7), различные нарушения микротрубочек, связанные с дефектами регуляторного комплекса нексин-динеин и радиальных спиц [75].

Исследования, посвященные структурным аномалиям жгутиков сперматозоидов при ПЦД, немногочисленны [88, 90, 93, 99]. Нарушение ультраструктуры аксонемы в сперматозоидах подчиняется тем же закономерностям: в жгутиках выявляются аномалии динеиновых ручек, наружных и/или внутренних (рис.8А,Б), аномалии центральной пары микротрубочек и ассиметричная структура фиброзной оболочки жгутика на границе среднего и основного отделов (рис.9). Отсутствие центральной пары микротрубочек часто сочетается с нарушением структуры фиброзной оболочки жгутиков при так называемом синдроме пеньковидных жгутиков (дисплазия фиброзной оболочки) [89, 92, 94, 98]. Т.к. популяция сперматозоидов человека гетерогенна, необходимо проведение количественного анализа. Заключение о синдромной патологии делается при гомогенной атипии структуры жгутиков не менее чем в 70% сперматозоидов.

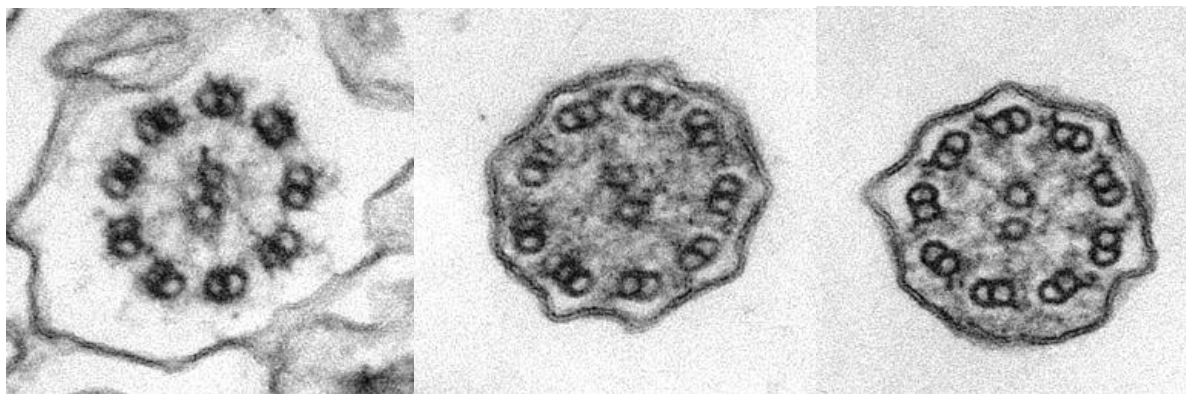


Рис.6. Электроннофотограмма (ТЭМ). Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой динеиновых ручек аксонемы. А. Отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек. Б. Нарушение структуры радиальных спиц аксонемы и отсутствие внутренних

динеиновых ручек. В. Внутренние динеиновые ручки выявляются у 2, 7 и 8 дулетов микротрубочек. Возможный вариант нормы.

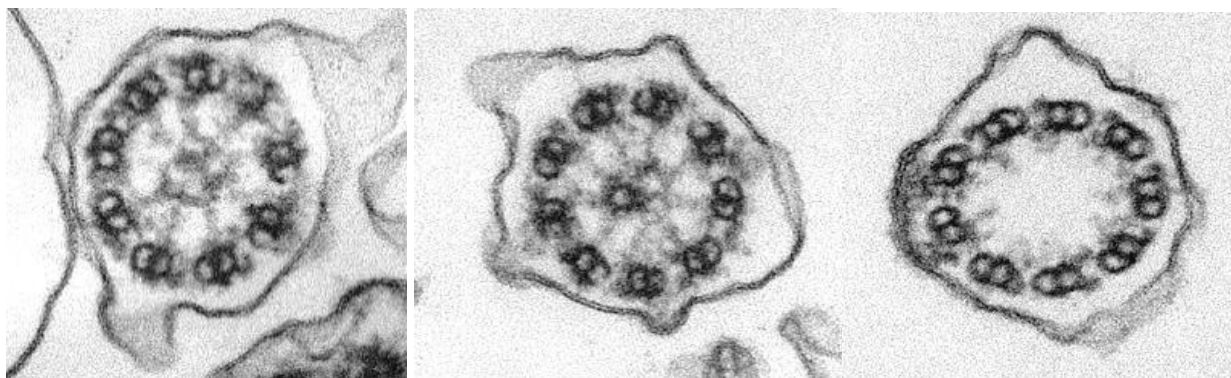


Рис.7. Электроннофотограмма (ТЭМ). Поперечные срезы через реснички с аномальной структурой центральной пары микротрубочек. А. Отсутствие центральной пары микротрубочек при сохранении центральной капсулы. Неполные микротрубочки А части периферических дулетов. Б. Одна непарная микротрубочка в центре. Неполные микротрубочки А части периферических дулетов. В. Полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек).

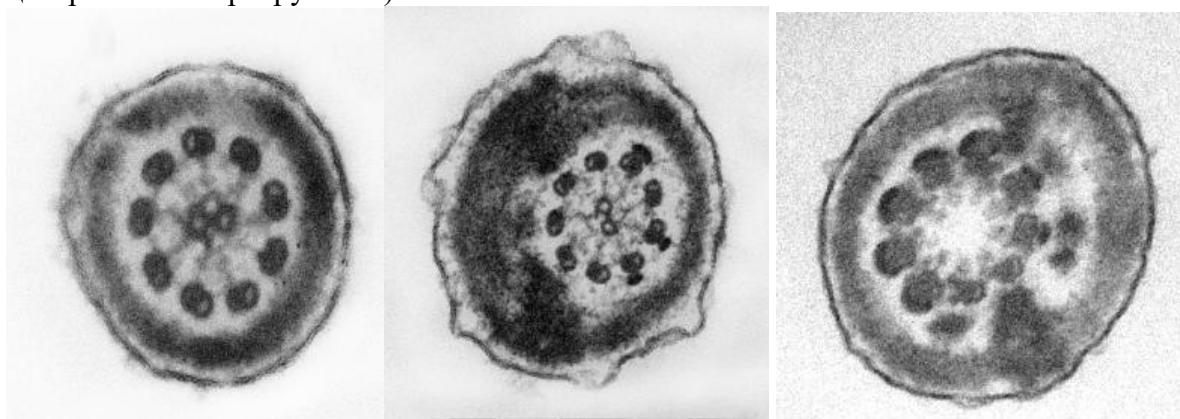


Рис.8. Электроннофотограмма (ТЭМ). Поперечные срезы через основной отдел жгутиков сперматозоидов. А. Отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек. Б. Отсутствие динеиновых ручек и асимметрия фиброзной оболочки жгутика. В. Полное отсутствие центрального аппарата аксонемы (капсулы и центральных микротрубочек). Ассиметричное прикрепление вертикальных колонн фиброзной оболочки.

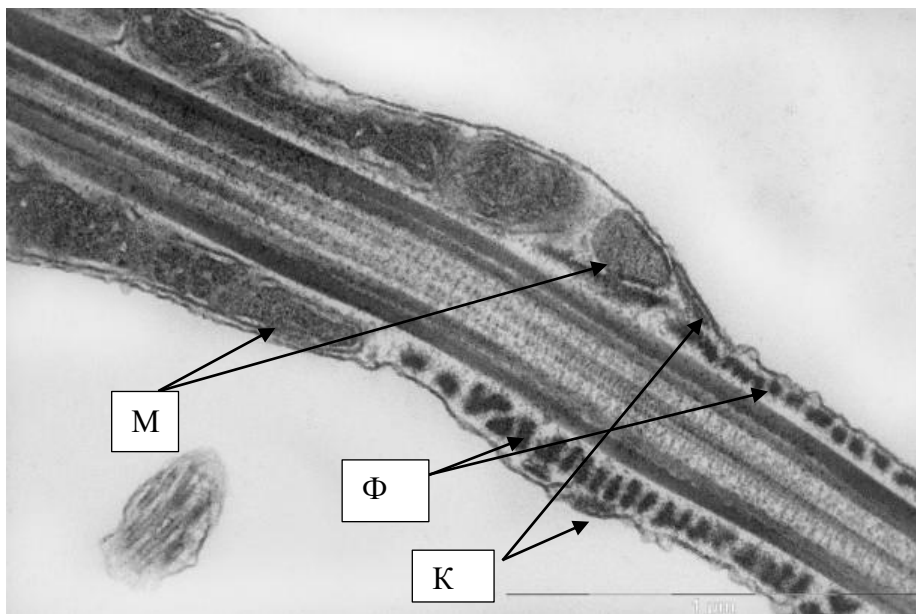


Рис.9. Электроннофотограмма (ТЭМ). Продольный срез через жгутик сперматозоида на границе среднего и основного отделов. Фиброзная оболочка (Ф) ассиметрично сменяет митохондриальную спираль (М). КП – кольцевая перетяжка.

Приложение А3.3. Наиболее частые патогенные варианты генов, ответственных за развитие ПЦД, в различных этнических группах

Таблица 15. Наиболее частые патогенные варианты у пациентов с ПЦД из различных этнических групп [3].

Этническая принадлежность (Местоположение)	Ген	Изменение на уровне ДНК	Изменение на уровне белка ¹	Референсная последовательность
Amish &/or Mennonite ²	DNAAF5	c.2384T>C	p.Leu795Pro	NM_017802.3
	DNAH5	c.10815delT	p.Pro3606HisfsTer23	NM_001369.2
	DNAH5	c.4348C>T	p.Gln1450Ter	NM_001369.2
	DNAI1	c.48+2dupT	---	NM_012144.3
Ashkenazi Jewish ^{3,4}	CFAP298	c.735C>G	p.Tyr245Ter	NM_021254.3
	DNAI2	c.1304G>A	p.Trp435Ter	NM_023036.4
	CCDC65	c.877_878delAT	p.Ile293ProfsTer2	NM_033124.4
Asian ⁵	DRC1	c.1-3952_540+1331del27748-bp	---	NM_145038.4
Bedouin ^{6,7}	DNAL1	c.449A>G	p.Asn150Ser	NM_031427.3
	RSPH9	c.804_806delGAA	p.Lys268del	NM_152732.4
Dutch (Volendam) ⁸	CCDC114	c.742G>A	p.Ala248Thr	NM_144577.3
Faroe Islands ⁹	HYDIN	c.922A>T	p.Lys308Ter	NM_001270974.1
Irish Traveler ¹⁰	CCNO	c.258_262dupGGCC	p.Gln88ArgfsTer8	NM_021147.4
	RSPH4A	c.166dupC	p.Arg56ProfsTer11	NM_001010892.2
	DNAAF4	3549-bp large deletion	---	
Pakistani (United Kingdom)	LRRC6	c.630delG ¹¹	p.Trp210CysfsTer12	NM_012472.4
	RSPH4A	c.460C>T ⁷	p.Gln154Ter	NM_001010892.2
	CCDC103	c.383dupG ¹²	p.Pro129SerfsTer25	NM_213607.2
	CCDC103	c.461A>C ^{12,13}	p.His154Pro	NM_213607.2
Puerto Rican ¹⁴	RSPH4A	c.921+3_921+6delAAGT	---	NM_001010892.2
Polish ¹⁵	CFAP300	c.198_200delTTTinsC	p.Phe67ProfsTer10	NM_032930.2

1. Согласно ресурсу, Mutalyzer name checker Доступно по ссылке: <https://mutalyzer.nl/normalizer>

2. Ferkol TW, Puffenberger EG, Lie H, et al. Primary ciliary dyskinesia-causing mutations in Amish and Mennonite communities. *J Pediatr.* 2013;163(2):383-387. doi:10.1016/j.jpeds.2013.01.061

3. Austin-Tse, C., Halbritter, J., Zariwala, M. A., Gilberti, R. M., Gee, H. Y., Hellman, N., Pathak, N., Liu, Y., Panizzi, J. R., Patel-King, R. S., Tritschler, D., Bower, R., and 31 others. Zebrafish ciliopathy screen plus human mutational analysis identifies C21orf59 and CCDC65 defects as causing primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 93: 672-686, 2013.
4. Fedick AM, Jalas C, Treff NR, Knowles MR, Zariwala MA. Carrier frequencies of eleven mutations in eight genes associated with primary ciliary dyskinesia in the Ashkenazi Jewish population. *Mol Genet Genomic Med.* 2015 Mar;3(2):137-42. doi: 10.1002/mgg3.124. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25802884; PMCID: PMC4367086.
5. Hijikata M, Morimoto K, Zariwala MA, Nykamp K, Inaba A, Guo TC, Yamada H, Truty R, Sasaki Y, Ohta K, Kudoh S, Leigh MW, Knowles MR, Keicho N. Recurring large deletion in DRC1 (CCDC164) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Aug;7(8):e838. doi: 10.1002/mgg3.838. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31270959; PMCID: PMC6687623.
6. Mazor M, Alkrinawi S, Chalifa-Caspi V, et al. Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNALI1, encoding dynein light chain 1. *Am J Hum Genet.* 2011;88(5):599-607. doi:10.1016/j.ajhg.2011.03.018
7. Castleman, V. H., Romio, L., Chodhari, R., Hirst, R. A., de Castro, S. C. P., Parker, K. A., Ybot-Gonzalez, P., Emes, R. D., Wilson, S. W., Wallis, C., Johnson, C. A., Herrera, R. J., and 12 others. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am. J. Hum. Genet.* 84: 197-209, 2009.
8. Onoufriadis A, Paff T, Antony D, Shoemark A, Micha D, Kuyt B, Schmidts M, Petridi S, Dankert-Roelse JE, Haarman EG, Daniels JM, Emes RD, Wilson R, Hogg C, Scambler PJ, Chung EM; UK10K, Pals G, Mitchison HM. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet.* 2013 Jan 10;92(1):88-98. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.11.002. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23261303; PMCID: PMC3542455.
9. Olbrich, H., Schmidts, M., Werner, C., Onoufriadis, A., Loges, N. T., Raidt, J., Banki, N. F., Shoemark, A., Burgoyne, T., Al Turki, S., Hurler, M. E., UK10K Consortium, and 10 others. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 91: 672-684, 2012.
10. Casey, J. P., McGettigan, P. A., Healy, F., Hogg, C., Reynolds, A., Kennedy, B. N., Ennis, S., Slattery, D., Lynch, S. A. Unexpected genetic heterogeneity for primary ciliary dyskinesia in the Irish Traveller population. *Europ. J. Hum. Genet.* 23: 210-217, 2015
11. Zariwala, M. A., Gee, H. Y., Kurkowiak, M., Al-Mutairi, D. A., Leigh, M. W., Hurd, T. W., Hjeij, R., Dell, S. D., Chaki, M., Dougherty, G. W., Adan, M., Spear, P. C., and 46 others. ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with LRRC6. *Am. J. Hum. Genet.* 93: 336-345, 2013.
12. Panizzi, J. R., Becker-Heck, A., Castleman, V. H., Al-Mutairi, D. A., Liu, Y., Loges, N. T., Pathak, N., Austin-Tse, C., Sheridan, E., Schmidts, M., Olbrich, H., Werner, C. {and 15 others}: CCDC103 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disrupting assembly of ciliary dynein arms. *Nature Genet.* 44: 714-719, 2012.
13. Shoemark A, Moya E, Hirst RA, Patel MP, Robson EA, Hayward J, Scully J, Fassad MR, Lamb W, Schmidts M, Dixon M, Patel-King RS, Rogers AV, Rutman A, Jackson CL, Goggin P, Rubbo B, Ollosson S, Carr S, Walker W, Adler B, Loebinger MR, Wilson R, Bush A, Williams H, Boustred C, Jenkins L, Sheridan E, Chung EMK, Watson CM, Cullup T, Lucas JS, Kenia P, O'Callaghan C, King SM, Hogg C, Mitchison HM. High prevalence of CCDC103 p.His154Pro mutation causing primary ciliary dyskinesia disrupts protein oligomerisation and is associated with normal diagnostic investigations. *Thorax.* 2018 Feb;73(2):157-166. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-209999. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28790179; PMCID: PMC5771957.
14. Daniels, M. L. A., Leigh, M. W., Davis, S. D., Armstrong, M. C., Carson, J. L., Hazucha, M., Dell, S. D., Eriksson, M., Collins, F. S., Knowles, M. R., Zariwala, M. A. Founder mutation in RSPH4A identified in patients of Hispanic descent with primary ciliary dyskinesia. *Hum. Mutat.* 34: 1352-1356, 2013.

15.Zietkiewicz E, Bukowy-Bieryllo Z, Rabiasz A, Daca-Rozsak P, Wojda A, Voelkel K, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Rasteiro M, Witt M. CFAP300: Mutations in Slavic Patients with Primary Ciliary Dyskinesia and a Role in Ciliary Dynein Arms Trafficking. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019 Oct;61(4):440-449. doi: 10.1165/rcmb.2018-0260OC. PMID: 30916986.

Приложение А3.4 Молекулярные основы ПЦД

Таблица 16. Молекулярные основы ПЦД.

Ген ¹	Доля случаев, обусловленных данным геном, % ^{2,3}	Количество экзонов в гене	Отличительные клинические особенности	Изменения ресничек, ультраструктурный анализ	Номер OMIM; Ссылка
1	2	3	4	5	6
<i>ODAD2 (ARMC4)</i>	<3% ⁴	19	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	615451
<i>CCDC39</i>	4%-9%	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ бронхоэктазы; плохая прибавка в весе	IDA дефекты +MTD	613807
<i>CCDC40</i>	3%-4%	20	Аномалии расположения внутренних органов; ухудшение функции легких; ↑ бронхоэктазы; плохая прибавка в весе	IDA дефекты +MTD	613808
<i>CCDC65</i> ⁵	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	615504
<i>CCDC103</i>	<4% ⁴	3	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	614679
<i>ODAD1</i>	Редко	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	615067
<i>ODAD3 (CCDC151)</i>	<3% ⁴	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	616037
<i>CCNO</i>	Редко	3	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия ⁶	615872

<i>CFAP221</i>	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	Bustamante-Marin et al [2020]¹
<i>CFAP298</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615500
<i>CFAP300 (C11orf70)</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	618063 / Fassa d et al [2018a]²; Höben et al [2018]³
<i>DNAAF1</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	613193
<i>DNAAF2</i>	Редко	3	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	612518
<i>DNAAF3</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	606763
<i>DNAAF4</i>	Редко	9	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615482
<i>DNAAF5</i>	Редко	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	614874
<i>DNAAF11 (LRRC6)</i>	Редко	77	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	614935
<i>DNAH1</i>	Редко	79	Аномалии расположения внутренних органов	Ультраструктура ресничек не определена.	617577
<i>DNAH5</i>	15%-29%	92	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	608644
<i>DNAH8</i>	Редко	69	Аномалии расположения внутренних органов неизвестны	Ультраструктура ресничек не определена.	Watson et al [2014]⁴
<i>DNAH9⁷</i>	Редко	82	Аномалии расположения внутренних органов	Незначительные дефекты ODA	618300 / Fassa d et al [2018b]

					⁵ Loges et al [2018] ⁶
<i>DNAH11</i> ⁸	6%-9%	20	Аномалии расположения внутренних органов	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>611884</u>
<i>DNAI1</i>	2%-10%	13	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	<u>244400</u>
<i>DNAI2</i>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	<u>612444</u>
<i>DNAJB13</i>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	<u>617091 / El Khouri et al [2016]⁷</u>
<i>DNALI</i>	Редко	17	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	<u>614017</u>
<i>DRC1</i> ⁵	Редко	2	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>615294</u>
<i>FOXJ1</i>	Редко	6	Аномалии расположения внутренних органов; АД тип наследования	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>602291 / Wall meier et al [2019]⁸</u>
<i>GAS2L2</i>	Редко	11	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>618449</u>
<i>GAS8</i>	Редко	85	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>616726 / Olbrich et al [2015]⁹</u>
<i>HYDIN</i> ⁹	Редко	11	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>608647</u>
<i>LRRC56</i> ¹⁰	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	Нормальная ультраструктура ресничек	<u>618254</u>

<i>MCIDAS</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	Олигоцилия ⁶	Boon et al [2014]¹⁰
<i>NME8</i>	Редко	16	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты (~66% сечений)	610852
<i>OFD1</i> ¹¹	Редко	23	Аномалии расположения внутренних органов; дисморфические признаки; гипотония; ухудшение функции легких; ↑ бронхоэктазы; плохая прибавка в весе; X-сцепленный тип наследования	Нормальная ультраструктура ресничек	Hannah et al [2019]¹¹
<i>PIH1D3</i>	Редко	7	Аномалии расположения внутренних органов; X-сцепленный рецессивный тип наследования	ODA+IDA дефекты	300991 / Olcese et al [2017]¹², Paff et al [2017]¹³
<i>RSPH1</i>	Редко	9	Нетяжелое поражение легких; Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	615481
<i>RSPH3</i>	Редко	8	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	616481
<i>RSPH4A</i>	Редко	6	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	612649
<i>RSPH9</i>	Редко	5	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	612650
<i>SPAG1</i>	<4% ⁴	18	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615505

<i>SPEF2</i> ⁹	Редко	37	Аномалии расположения внутренних органов не описаны; может проявляться как изолированное мужское бесплодие	Нормальная ультраструктура ресничек	610172 / Cindrić et al [2020] ¹⁴ , Liu et al [2020] ¹⁵ , Liu et al [2019] ¹⁶ , Sha et al [2019] ¹⁷
<i>STK36</i>	Редко	26	Аномалии расположения внутренних органов не описаны	CP дефекты	607652 / Edelbusch et al [2017] ¹⁸
<i>TTC25</i>	Редко	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA дефекты	617092 / Wallmeier et al [2016] ¹⁹
<i>ZMYND10</i>	<2%-4% ⁴	12	Аномалии расположения внутренних органов	ODA+IDA дефекты	615444

АД = аутосомно-доминантный; CP (central pair)-дефекты = дефекты центральной пары МТ (однако большинство ресничек может казаться нормальным); Дефекты внутренних динеиновых ручек IDA (inner dynein arm) + MTD (microtubular disorganization) = дефекты внутренних динеиновых ручек в сочетании с дезорганизацией микротрубочек; Дефекты наружных динеиновых ручек ODA (outer dynein arm); Дефекты ODA + IDA = дефекты внешних + внутренних динеиновых ручек.

Примечания (столбцы 1-5):

¹ Гены перечислены в алфавитном порядке.

² Редкие = патогенные варианты этого гена регистрируются у ≤2% лиц с PCD.

³ Некоторые оценки являются экстраполяцией, основанной на дефектах структуры ресничек.

⁴ Ген был исследован в большой когорте в одном исследовании. Процент может быть завышенным, если когорта исследования была отобрана на основе результатов предшествующего молекулярно-генетического тестирования (т.е. пациенты с двуаллельными патогенными вариантами в ранее известных генах были исключены).

⁵ Кодировать компонент регуляторного комплекса нексин-динеин.

⁶ Сниженное количество ресничек вследствие нарушения биогенеза ресничек

⁷ Кодировать белок, расположенный на дистальном конце ресничек.

⁸ Кодировать белок внешнего динеина

⁹ Кодировать компонент центральных пар

¹⁰ Кодировать компонент внутрижгутикового транспортно-механизма.

¹¹ ген *OFD1* обуславливает классический oral-facial-digital syndrome type I – X-сцепленное расстройство, обычно связанное с мужской летальностью, а также фенотипы, включая синдром Симпсона-Голаби-Бемеля типа 2 (OMIM 300209). Hannah et al [2019]¹¹ описывают результаты, согласующиеся как с PCD, так и с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля у гемизиготных мужчин.

Источники (столбец 6):

1. Bustamante-Marin XM, Shapiro A, Sears PR, Charng WL, Conrad DL, Leigh MW, Knowles MR, Ostrowski LE, Zariwala MA. Identification of genetic variants in CFAP221 as a cause of primary ciliary dyskinesia. *J Hum Genet.* 2020;65:175–80.

2. Fassad MR, Shoemark A, le Borgne P, Koll F, Patel M, Dixon M, Hayward J, Richardson C, Frost E, Jenkins L, Cullup T, Chung EMK, Lemullois M, Aubusson-Fleury A, Hogg C, Mitchell DR, Tassin AM, Mitchison

- HM. C11orf70 mutations disrupting the intraflagellar transport-dependent assembly of multiple axonemal dyneins cause primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet.* 2018a;102:956–72.
3. Höben IM, Hjeij R, Olbrich H, Dougherty GW, Nöthe-Menchen T, Aprea I, Frank D, Pennekamp P, Dworniczak B, Wallmeier J, Raidt J, Nielsen KG, Philipsen MC, Santamaria F, Venditto L, Amirav I, Mussaffi H, Prenzel F, Wu K, Bakey Z, Schmidts M, Loges NT, Omran H. Mutations in C11orf70 cause primary ciliary dyskinesia with randomization of left/right body asymmetry due to defects of outer and inner dynein arms. *Am J Hum Genet.* 2018;102:973–84.
4. Watson CM, Crinnion LA, Morgan JE, Harrison SM, Diggle CP, Adlard J, Lindsay HA, Camm N, Charlton R, Sheridan E, Bonthron DT, Taylor GR, Carr IM. Robust diagnostic genetic testing using solution capture enrichment and a novel variant-filtering interface. *Hum Mutat.* 2014;35:434–41.
5. Fassad MR, Shoemark A, Legendre M, Hirst RA, Koll F, le Borgne P, Louis B, Daudvohra F, Patel MP, Thomas L, Dixon M, Burgoyne T, Hayes J, Nicholson AG, Cullup T, Jenkins L, Carr SB, Aurora P, Lemullois M, Aubusson-Fleury A, Papon JF, O'Callaghan C, Amselem S, Hogg C, Escudier E, Tassin AM, Mitchison HM. Mutations in outer dynein arm heavy chain DNAH9 cause motile cilia defects and situs inversus. *Am J Hum Genet.* 2018b;103:984–94.
6. Loges NT, Antony D, Maver A, Deardorff MA, Güleç EY, Gezirici A, Nöthe-Menchen T, Höben IM, Jelten L, Frank D, Werner C, Tebbe J, Wu K, Goldmuntz E, Čuturilo G, Krock B, Ritter A, Hjeij R, Bakey Z, Pennekamp P, Dworniczak B, Brunner H, Peterlin B, Tanidir C, Olbrich H, Omran H, Schmidts M. Recessive DNAH9 loss-of-function mutations cause laterality defects and subtle respiratory ciliary-beating defects. *Am J Hum Genet.* 2018;103:995–1008.
7. El Khouri E, Thomas L, Jeanson L, Bequignon E, Vallette B, Duquesnoy P, Montantin G, Copin B, Dastot-Le Moal F, Blanchon S, Papon JF, Lorès P, Yuan L, Collot N, Tissier S, Faucon C, Gacon G, Patrat C, Wolf JP, Dulioust E, Crestani B, Escudier E, Coste A, Legendre M, Touré A, Amselem S. Mutations in DNAJB13, encoding an HSP40 family member, cause primary ciliary dyskinesia and male infertility. *Am J Hum Genet.* 2016;99:489–500.
8. Wallmeier J, Frank D, Shoemark A, Nöthe-Menchen T, Cindric S, Olbrich H, Loges NT, Aprea I, Dougherty GW, Pennekamp P, Kaiser T, Mitchison HM, Hogg C, Carr SB, Zariwala MA, Ferkol T, Leigh MW, Davis SD, Atkinson J, Dutcher SK, Knowles MR, Thiele H, Altmüller J, Krenz H, Woste M, Brentrup A, Ahrens F, Vogelber C, Morris-Rosendahl DJ, Omran H. De novo mutations in FOXJ1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am J Hum Genet.* 2019;105:1030–9.
9. Olbrich H, Cremers C, Loges NT, Werner C, Nielsen KG, Marthin JK, Philipsen M, Wallmeier J, Pennekamp P, Menchen T, Edelbusch C, Dougherty GW, Schwartz O, Thiele H, Altmüller J, Rommelmann F, Omran H. Loss-of-function GAS8 mutations cause primary ciliary dyskinesia and disrupt the nexin-dynein regulatory complex. *Am J Hum Genet.* 2015;97:546–54.
10. Boon M, Wallmeier J, Ma L, Loges NT, Jaspers M, Olbrich H, Dougherty GW, Raidt J, Werner C, Amirav I, Hevroni A, Abitbul R, Avital A, Soferman R, Wessels M, O'Callaghan C, Chung EM, Rutman A, Hirst RA, Moya E, Mitchison HM, Van Daele S, De Boeck K, Jorissen M, Kintner C, Cuppens H, Omran H. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun.* 2014;5:4418.
11. Hannah WB, DeBrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, Wolf WE, Knowles MR, Zariwala MA. The expanding phenotype of OFD1-related disorders: Hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e911.
12. Olcese C, Patel MP, Shoemark A, et al. X-linked primary ciliary dyskinesia due to mutations in the cytoplasmic axonemal dynein assembly factor PIH1D3. *Nat Commun.* 2017;8:14279. Published 2017 Feb 8. doi:10.1038/ncomms14279
13. Paff T, Loges NT, Aprea I, et al. Mutations in PIH1D3 Cause X-Linked Primary Ciliary Dyskinesia with Outer and Inner Dynein Arm Defects. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):160-168. doi:10.1016/j.ajhg.2016.11.019
14. Cindrić S, Dougherty GW, Olbrich H, et al. SPEF2- and HYDIN-Mutant Cilia Lack the Central Pair-associated Protein SPEF2, Aiding Primary Ciliary Dyskinesia Diagnostics. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(3):382-396. doi:10.1165/rcmb.2019-0086OC
15. Liu W, Sha Y, Li Y, et al. Loss-of-function mutations in SPEF2 cause multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF). *J Med Genet.* 2019;56(10):678-684. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105952
16. Liu W, Sha Y, Li Y, et al. Loss-of-function mutations in SPEF2 cause multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF). *J Med Genet.* 2019;56(10):678-684. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105952

17. Sha Y, Liu W, Wei X, et al. Biallelic mutations in Sperm flagellum 2 cause human multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) phenotype. *Clin Genet*. 2019;96(5):385-393. doi:10.1111/cge.13602
18. Edelbusch C, Cindrić S, Dougherty GW, et al. Mutation of serine/threonine protein kinase 36 (STK36) causes primary ciliary dyskinesia with a central pair defect. *Hum Mutat*. 2017;38(8):964-969. doi:10.1002/humu.23261
19. Wallmeier J, Shiratori H, Dougherty GW, et al. TTC25 Deficiency Results in Defects of the Outer Dynein Arm Docking Machinery and Primary Ciliary Dyskinesia with Left-Right Body Asymmetry Randomization. *Am J Hum Genet*. 2016;99(2):460-469. doi:10.1016/j.ajhg.2016.06.014

Приложение А3.5 Пример заключения ТЭМ

Название учреждения, где проводилось исследование

Анализ структурных изменений в ресничке респираторного эпителия
(по результатам электронно-микроскопического исследования)

Ф.И.О. пациента:

Возраст:

Пол:

Адрес:

Предварительный диагноз:

Кем направлен:

Пример заключения:

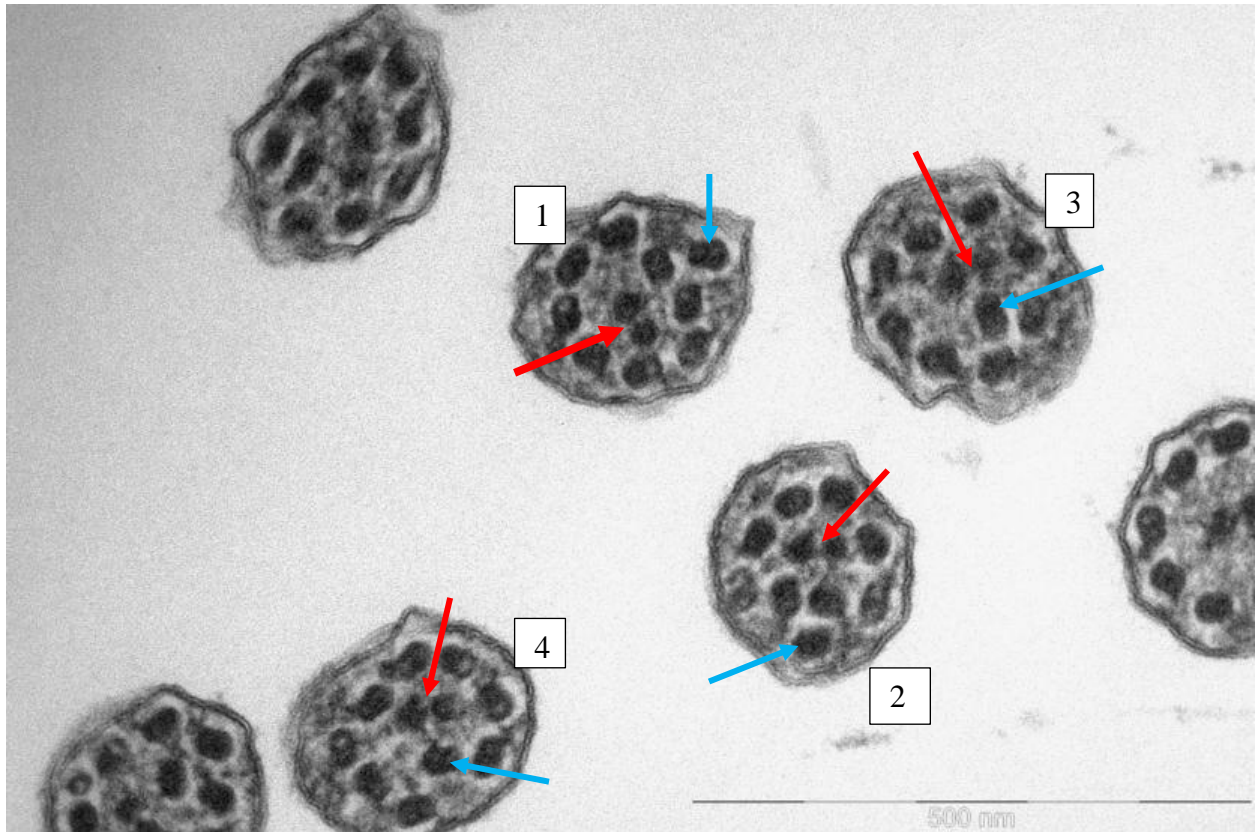
	Структура	Состояние
1	Наружные динеиновые ручки (ODA)	<input type="checkbox"/> <u>Определяются</u> <input type="checkbox"/> <u>Изменены(как?)</u> <hr/> <input type="checkbox"/> Не определяются
2	Центральная капсула	<input type="checkbox"/> Определяется <input type="checkbox"/> <u>Изменена(как?)</u> дезорганизация в ресничках с нарушенным расположением дуплетов_ <input type="checkbox"/> Не определяется
3	Внутренние динеиновые ручки (IDA)	<input type="checkbox"/> <u>Определяются</u> <input type="checkbox"/> <u>Изменены(как?)</u> <hr/> <input type="checkbox"/> Не определяются
4	Дуплеты микротрубочек (Microtubular doublet)	<input type="checkbox"/> Определяются <input type="checkbox"/> <u>Изменены(смещены)</u> В большей части ресничек по окружности расположено 8 дуплетов, один дуплет сдвинут внутрь или наружу цилиндра <input type="checkbox"/> Не определяются
5	Центральная пара (Central complex)	<input type="checkbox"/> Определяется <input type="checkbox"/> <u>Изменена</u> , смещена (как?) Сдвинута к периферии в ресничках с измененными периферическими дуплетами <input type="checkbox"/> Не определяются
6	Радиальные спицы (Radial spoke)	<input type="checkbox"/> Определяются <input type="checkbox"/> <u>Изменены</u> (как?) Дезорганизованы в ресничках с измененными периферическими дуплетами <input type="checkbox"/> Не определяются
7	Нексиновые связки (Nexin-dynein regulatory complex)	<input type="checkbox"/> Определяются <input type="checkbox"/> <u>Изменены(как?)</u> <input type="checkbox"/> <u>Не определяются</u> в ресничках с измененными периферическими дуплетами

В 37 из 52 ресничек сдвинут один из периферических дуплетов микротрубочек, так, что по окружности находится 8 дуплетов, и один – внутри или снаружи цилиндра периферических дуплетов. Соответственно, сдвинута к периферии центральная пара микротрубочек.

Радиальные спицы, нексисовые мостики и центральная капсула в таких ресничках дезорганизованы

Дата

подпись



Центральная пара микротрубочек (красная стрелка) сдвинута от центра, один из периферических дуплетов (синяя стрелка) лежит снаружи (реснички 1, 2) или внутри (реснички 3, 4) цилиндра из периферических дуплетов.

Приложение А3.6 Нормативные значения показателей эякулята согласно критериям ВОЗ (2010)

Табл.17. Нормативные значения показателей эякулята согласно критериям ВОЗ (2010)¹

Параметры	Нормальные показатели
	норма ВОЗ 2010г.
Объем эякулята	1,5 – 5,0 мл.
Вязкость	≤ 20 мм
рН	7,2 - 7,8
Срок разжижения	≤ 60 мин.
Концентрация сперматозоидов в 1 мл	≥ 15 x 10 ⁶
Категории подвижности:	40% и более подвижных (категории 'PR' + 'NP')
Быстрое поступательное движение – категория 'а'	категория 'PR' прогрессивно поступательное движение ≥ 32%
Медленное поступательное движение – категория 'b'	
Непоступательное движение – категория 'с'	Непрогрессивно подвижные – категория 'NP'
Неподвижные – категория 'd'	Неподвижные – категория 'IM' (категория 'd')
Живые сперматозоиды	≥ 58%
Морфологически нормальные сперматозоиды	≥ 4%
Количество лейкоцитов	Менее 1 x 10 ⁶ в мл

¹[85].

**Приложение А3.7 Классификация спермиологических «диагнозов»
(по ВОЗ, 2010)**

Таблица 18. Классификации спермиологических «диагнозов», ВОЗ (2010)

Спермиологический диагноз	Критерии ВОЗ 2010г.
Нормозооспермия	Количество (концентрация) сперматозоидов в эякуляте ≥ 15 млн/мл, подвижных $\geq 40\%$ (при характеристике движения «PR» + «NP»), сперматозоидов нормальной формы $\geq 4\%$.
Азооспермия	Отсутствие сперматозоидов, при наличии эякулята
Олигозооспермия	Количество (концентрация) сперматозоидов в эякуляте менее 15 млн/мл
Тератозооспермия	Количество сперматозоидов нормальной формы в эякуляте менее 4% при концентрации сперматозоидов ≥ 15 млн/мл
Астенозооспермия	Количество (концентрация) сперматозоидов в эякуляте ≥ 15 млн/мл: - прогрессивно подвижные «PR» $\geq 32\%$; непрогрессивно подвижные «NP»; - общая подвижность «PR» + «NP» $\geq 40\%$
Олигоспермия	Объем эякулята больше 0 мл, но менее 1,5 мл
Аспермия	Отсутствие эякулята

Приложение А3.8 Примеры результатов лучевой диагностики у пациентов с ПЦД

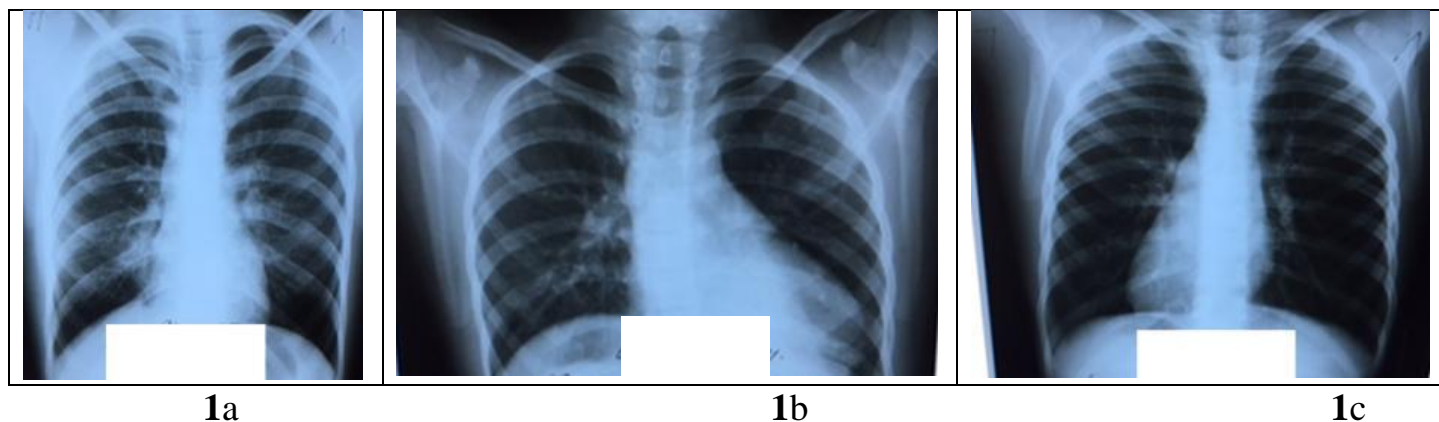


Рисунок 1. Рентгенограммы органов грудной клетки при ПЦД:

1a - situs solitus: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка также находится слева, печень - справа.

1b - situs ambiguus: верхушка сердца направлена влево, газовый пузырь желудка находится справа, печень - слева; у этой же пациентки имеется отсутствие печеночного фрагмента нижней полой вены, полиспления, ВПС: 2-х створчатый аортальный клапан.

1c - situs viscerum inversus: верхушка сердца направлена вправо, газовый пузырь желудка находится справа, печень - слева.



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки: бронхитические изменения, декстракардия (снимок при описании перевернут на «правильную» сторону).



Рис. 3. Спиральная компьютерная томография легких: полное обратное расположение внутренних органов, пневмосклероз 4 и 5 сегментов левого лёгкого, признаки хронического бронхита (тот же ребенок).

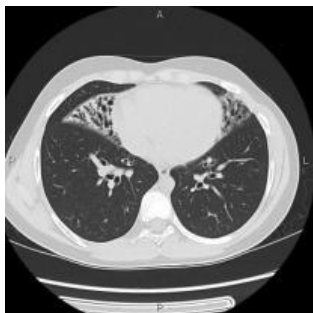


Рис.4. Пневмосклероз и цилиндрические бронхоэктазы при ПЦД (обычное расположение внутренних органов).



Рис.5. Пневмосклероз и бронхоэктазы при ПЦД (синдром Картагенера).

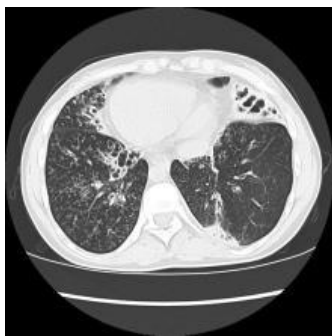


Рис.6. Пневмосклероз и смешанные, в т.ч., ателектатические бронхоэктазы (синдром Картагенера).

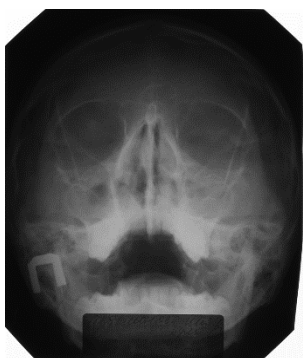


Рис.7. Пансинусит у пациента с ПЦД.



Рис.8. Пансинусит и неразвитые фронтальные пазухи у пациента с ПЦД.

Приложение А3.9. Антимикробная терапия при ПЦД

Антимикробная терапия при микобактериозах у пациентов с ПЦД

Таблица 19 Антибактериальные препараты, применяемые у пациентов с микобактериозом, вызванным *Micobacterium avium complex* (МАС) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) [183, 192].

Антибактериальный препарат	Суточная доза для детей	Суточная доза для взрослых	Способ введения	Кратность введения
#Амикацин**	Детям: 15-25 мг/кг Подросткам: 15-25 мг/кг Максимальная доза: 1000 мг	15 мг/кг	В/в	1
#Амикацин**	250-500 мг	250-500 мг	Ингаляционно	2
#Азитромицин**	Детям: 10-12 мг/кг Подросткам: дозировка для взрослых Максимальная дозировка: 500 мг	250-500 мг	Внутрь	1
#Цефокситин	150 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	200 мг/кг (максимальная доза – 12 г/день)	В/в	3-4
#Кларитромицин**	7,5 мг/кг (максимальная доза – 500 мг)	500 мг	Внутрь	2
	Не рекомендуется	500 мг	В/в	2
#Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]**	10-20 мг/кг (по триметоприму)	1920 мг	Внутрь	2
			В/в	2
#Этамбутол**	детям: 15 мг/кг подросткам: 15 мг/кг	15 мг/кг	Внутрь	1
#Имипенем+[циластатин]**	Расчет дозы по имипенему: При массе тела до 40 кг – 60-120 мг/кг (максимальная доза – 2000 мг),	Расчет дозы по имипенему: Пациенты с массой тела >50кг: 2-2,25г (1гх2р/дн или 750 мг х 3р/дн) Пациенты с массой тела <50кг – 30 мг/кг (15 мг/кг х 2р/дн)	В/в	2-3
#Линезолид**	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная	600 -1200 мг	Внутрь	1-2

	доза- 600 мг)			
	<12 лет: 10 мг/кг 12 лет и старше: 10 мг/кг (максимальная доза- 600 мг)	600 – 1200 мг	В/в	1-2
#Моксифлоксацин**	7,5-10 мг/кг (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	Внутри	1
	7,5-10 мг/кг (максимальная доза – 400 мг в день)	400 мг	В/в	1
#Миноциклин	2 мг/кг (максимальная доза – 200 мг)	100 мг	Внутри	1-2
#Доксициклин** (противопоказан детям до 8 лет)	<12 лет с массой тела <50кг: 4мг/кг 12 лет и старше: 200 мг	200 мг	Внутри	2
# Рифампицин**	10-20 мг/кг (максимальная доза – 600 мг)	<50 кг 450 мг >50 кг 600 мг	Внутри	1
#Рифабутин**	5-10 мг/кг (максимальная доза – 300 мг)	150-300 150 мг, если пациент принимает сильный ингибитор изофермента СУР3А4 450- 600 мг, если пациент принимает сильный стимулятор СУР3А4	Внутри	1
#Стрептомицин**	20-40 мг/ (максимальная доза – 1000 мг)	15 мг/кг (максимальна я доза – 1000 мг)	В/в В/м	1
#Тигециклин**	8-11 лет: 1,2 мг/кг (максимальная доза 50 мг) 12 лет и старше: ударная доза - 100 мг, затем – 50 мг	100 мг	В/в	2

Примечание:

применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

Все препараты, применяемые при *Mycobacterium avium complex* (MAC) и *Mycobacterium abscessus complex* (MABSC) назначаются вне инструкции (off-label) по жизненным показаниям. Возрастные ограничения указаны в дозировках для детей, диапазон дозировок представлен в соответствии с инструкцией к препарату, расчет приводится в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров «Туберкулез у детей», 2020 г. [183, 192].

Таблица 20. Побочные реакции антибактериальных препаратов, используемых при микобактериозах и рекомендуемые методы контроля [183, 192].

Препарат	Частые нежелательные/токсические действия	Методы контроля
#Амикацин**	Почечная токсичность Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)	Терапевтический лекарственный мониторинг концентрации амикацина в крови ¹ Определение концентрации креатинина в крови Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм
#Азитромицин**	Тошнота, рвота, диарея Ототоксичность Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики, аудиограммы ЭКГ
#Кларитромицин**	Лекарственное поражение печени Искажение вкусовых ощущений Замедленный печеночный метаболизм рифабутина	Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики
#Цефокситин	Лихорадка, сыпь Эозинофилия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения Интерференция с другими пробирными анализами для измерения креатинина сыворотки крови	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Использовать другие анализы
#Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол+ триметоприм]**	Тошнота, рвота, диарея Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Лихорадка, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона	Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики
#Этамбутол**	Неврит зрительного нерва	Проверка симптоматики (потеря цветового

	Периферическая невропатия	зрения/остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения ² Заключение офтальмолога при возникновении симптомов Проверка симптоматики; исследование проводимости нервов
#Импенем+циластатин**	Лекарственное поражение печени	Печеночные пробы
#Импенем+циластатин** (продолжение курса)	Тошнота, рвота, диарея	Проверка симптоматики
#Линезолид**	Анемия, лейкопения, тромбоцитопения Периферическая невропатия Неврит зрительного нерва	Общий клинический анализ крови Проверка симптоматики/клиническая оценка/электрофизиология Проверка симптоматики (потеря цветового зрения и остроты зрения) Первичное обследование и проведение периодических тестов для проверки цветового зрения и остроты зрения Заключение офтальмолога при возникновении симптомов
#Моксифлоксацин**	Тошнота, рвота, диарея Бессонница, беспокойство, тревожное расстройство Тендинит Фотосенсибилизация Синдром удлиненного интервала QT	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики ЭКГ
#Миноциклин	Светочувствительность Тошнота, рвота, диарея Головокружение Пигментация кожи	Проверка симптоматики Проверка симптоматики Проверка симптоматики Клиническая оценка
#Рифампицин** и #рифабутин**	Оранжевое окрашивание биологических жидкостей (возможное окрашивание контактных линз)	Проверка симптоматики

	<p>Лекарственное поражение печени Тошнота, рвота, диарея Лихорадка, озноб Тромбоцитопения</p> <p>Острое почечное повреждение (рифампицин)</p> <p>Ускоренный печеночный метаболизм многочисленных лекарств за счет индукции изофермента 3A4 цитохрома P450</p>	<p>Печеночные пробы Проверка симптоматики Проверка симптоматики Общий клинический анализ крови</p> <p>Анализ крови</p> <p>Коррекция дозировки других лекарств/уровня в сыворотке, при наличии таковых</p>
#Рифабутин**	<p>Лейкопения</p> <p>Передний увеит (при сочетании с кларитромицином**)</p> <p>Гриппозные симптомы, полиартралгия, полимиалгия</p>	<p>Общий клинический анализ крови</p> <p>Проверка симптоматики</p> <p>Проверка симптоматики</p>
#Стрептомицин**	<p>Нефротоксичность</p> <p>Ототоксичность (звон в ушах, потеря слуха на высоких частотах)</p>	<p>Терапевтический лекарственный мониторинг концентрации стрептомицина в сыворотке крови</p> <p>Регулярные проверки уровня креатинина в сыворотке крови</p> <p>Проверка симптоматики, Первичное обследование, проведение периодических аудиограмм</p>
#Тигециклин**	<p>Тошнота, рвота, диарея</p> <p>Панкреатит</p> <p>Гипопротеинемия</p> <p>Билирубинемия</p>	<p>Проверка симптоматики</p> <p>Проверка концентрации амилазы в сыворотке крови³</p> <p>Проверка концентрации альбумина в сыворотке крови</p> <p>Проверка концентрации билирубина в сыворотке крови</p>

¹Для получения максимального уровня в 20-30 мкг/мл и минимального уровня <5-10 мкг/мл.

²При приеме 25 мг/кг/день необходимо проходить ежемесячные осмотры

³У лиц с почечной недостаточностью

Антимикробная терапия при аспергиллезных поражениях легких у пациентов с ПЦД

Таблица 21. Противогрибковые препараты системного действия, применяемые при аспергиллезе легких у пациентов с ПЦД [196, 197, 280]

Противогрибковый препарат системного действия	Суточные дозы для детей 2–12 лет и 12–14 лет с массой тела <50 кг	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Кратность приема в день
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг	400 мг	внутри	2
#Вориконазол** (противопоказан детям до 2 лет)	18 мг/кг/с в 1-й день, затем 16 мг/кг/сут	12 мг/кг/с в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут	в/в	2
#Итраконазол** (противопоказан детям до 16 лет)	-	400 мг	внутри	2
#Позаконазол** р-р для приема внутри (противопоказан детям до 13 лет)	-	800 мг	внутри	2-4
#Позаконазол** таблетки (противопоказан детям до 13 лет)	-	300 мг 2 раза в 1-й день, затем 300 мг/сут	внутри	1
#Изавуконазол (капсулы) [280] (противопоказан детям до 6 лет)	-	200 мг·день	внутри	1
#Каспофунгин**	70 мг/м ² в 1-й день, затем по 50 мг/м ² (не больше)	70 мг в 1-й день, затем по 50 мг	в/в	1
#Амфотерицин В липосомальный	3-5 мг/кг/сут	3-5 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В липидный комплекс	5 мг/кг/сут	5 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В**	0,6–1,0 мг/кг/сут	0,6–1,0 мг/кг/сут	в/в	1
#Амфотерицин В липосомальный (форма для инъекционного применения)	12,5 мг	12,5 мг	#ингаляции через небулайзер ^{1,2} :	два раза в неделю
#Амфотерицин В липидный комплекс (форма для инъекционного	12,5 мг	12,5 мг	#ингаляции через	два раза в неделю

применения)			небулайзер ^{1,2} :	
-------------	--	--	-----------------------------	--

Примечания:

[#] применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

¹ - Применение лекарственных форм для парентерального применения в виде ингаляций разрешается консилиумом специалистов по жизненным показаниям с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия пациента/родителей (опекуна) или ребенка в возрасте старше 15 лет, в условиях специализированного стационара. В дальнейшем при хорошей переносимости прием препарата разрешен в амбулаторных условиях.

² - Ингаляции #Амфотерицина В липосомального или #Амфотерицина В липидного комплекса могут быть альтернативой или дополнительной противогрибковой терапией в лечении АБЛА и ХАЛ при недостаточной эффективности терапии противогрибковыми препаратами системного действия, непереносимости азольных лекарственных средств или потенциально опасных лекарственных взаимодействиях [250, 251] а также колонизации дыхательных путей грибами *Aspergillus spp.* в случае высокого риска развития аспергиллеза.

При наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, включая индивидуальную непереносимость, далее – по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии осуществляется назначение лекарственных препаратов не по международному непатентованному наименованию, а по торговому наименованию (часть 15 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и пункт 5 Приказа Минздрава России от 24.11.2021 N 1094н "Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов"). Решение врачебной комиссии оформляется протоколом и вносится в медицинскую документацию пациента.

При использовании #вориконазола**, #итраконазола** и #позаконазола** и #изавуконазола всегда следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении этих лекарственных средств следует отменить рифампицин** или другие индукторы ферментов цитохрома P-450 (ингибиторы протонной помпы, карбамазепин** и фенитоин**), поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация триазолов в плазме и тканях обычно не достигается. #Итраконазол** повышает уровень метилпреднизолона** в плазме, но не преднизолона**.

У пациентов, получающих длительную терапию# вориконазолом** могут развиваться кожные реакции фоточувствительности. Во время лечения пациентам рекомендуется избегать интенсивного или длительного облучения прямым солнечным светом.

Приложение А3.10 Пошаговое очищение дыхательных путей [165].



Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение Б1 Алгоритмы диагностики ПЦД

[5]



nNO проводится с помощью хемилюминесцентного анализатора у взрослых и детей старше 5 лет. При снижении nNO необходимо провести контрольное исследование для исключения ложноположительного результата из-за инфекционного процесса;

2- Поиск мутаций более чем в 12 генах, ассоциированных с ПЦД (делеции/ дупликации);

3- Культивирование клеток;

4- Дальнейшие исследования (BCBM, ИФ и ТЭМ) предпочтительно проводить с культивированными клетками. Свежий материал используется только если культивирование не удалось;

5- Генетическое тестирование предпочтительно, количество тестируемых генов постоянно увеличивается.

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; nNO - уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом назальном воздухе; ИФ – иммунофлуоресцентное окрашивание; BCBM - высокоскоростной видеомикроскопический анализ; ТЭМ - трансмиссионная электронная микроскопия.

Приложение Б2 Алгоритм первичной оценки и лечения – риносинусит для ПЦД.



Приложение В. Информация для пациентов

Первичная цилиарная дискинезия – генетически обусловленное хроническое заболевание. Основой болезни служит нарушение нормального функционирования ресничек, находящихся в различных органах и тканях человека.

Наиболее часто поражаются верхние и нижние дыхательные пути. Для детей с первичной цилиарной дискинезией характерны хронический насморк (ринит, синусит), трудно поддающийся лечению, также часто отмечается кашель с выделением мокроты, нередко у такого ребенка выслушиваются влажные и/или сухие хрипы в легких.

Большинство пациентов с первичной цилиарной дискинезией имеют хороший прогноз по продолжительности жизни и социализации. Адекватное своевременное и регулярное лечение, а также реабилитация способствуют улучшению прогноза и качества жизни.

Диагностика и лечение пациентов с первичной цилиарной дискинезией проводится многими специалистами: врачом-пульмонологом/врачом-педиатром, врачом-оториноларингологом, врачом-сурдологом-оториноларингологом и другими

Исключительно важным является ежедневное проведение мероприятий, способствующих очистке верхних и нижних дыхательных путей. Этим техникам и методикам обучает врач в специализированном пульмонологическом отделении (центре).

Первичная цилиарная дискинезия – не противопоказание для проведения плановой вакцинации. Более того, пациентов с этим заболеванием следует привить от пневмококковой, гемофильной инфекции, а также рекомендуется ежегодная вакцинация от гриппа.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала для выявления признаков ПЦД PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule)

Название на русском языке: шкала для выявления признаков ПЦД

Оригинальное название (если есть): PICADAR (PrImary CiliAry DyskinesiA Rule)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2016; 47(4): 1103–1112

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: выявление признаков ПЦД у пациентов, имеющих хронические респираторные симптомы (ежедневный влажный кашель) с раннего детского возраста

Содержание (шаблон):

Таблица 22

Предиктивная шкала для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии PICADAR [35]

Вопрос перед заполнением шкалы PICADAR:

Есть ли у пациента ежедневный влажный кашель с раннего детства?

ДА – продолжить заполнение шкалы

НЕТ – пациент не удовлетворяет критериям для заполнения шкалы

Вопрос	Балл
Родился пациент доношенным?	2
Были ли у пациента респираторные симптомы в раннем неонатальном периоде (тахипноэ, кашель, пневмония)?	2
Был ли пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии новорожденных?	2
Имеется ли у пациента аномальное расположение внутренних органов (обратное или неопределенное)?	4
Имеется ли у пациента врожденный порок сердца?	2
Имеется ли у пациента круглогодичный ринит?	1
Имеются ли у пациента хронические симптомы со стороны органа слуха: экссудативный средний отит, серозный отит, снижение слуха, перфорация барабанной перепонки?	1

Ключ (интерпретация): Чувствительность и специфичность суммы баллов >5 для установления диагноза ПЦД – 90% и 75% соответственно.

Пояснения: при наличии синдрома Зиверта-Картагенера и суммарного балла по шкале PICADAR ≥ 10 диагноз правомочен даже при отрицательном результате всех остальных тестов [35].